



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/445, 31/495, 31/535, 35/05, 35/06, 35/55, C07D 207/16, 405/12, 413/12, 417/12, C07K 5/078, 5/083</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/01133</p> <p>(43) 国際公開日 1998年1月15日(15.01.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02357</p> <p>(22) 国際出願日 1997年7月8日(08.07.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/177955 1996年7月8日(08.07.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 相部和彦(AIBE, Kazuhiko)[JP/JP] 〒270-01 千葉県流山市富士見台二丁目14番8-202 Chiba, (JP) 竹林幸弘(TAKEBAYASHI, Yukihiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-312 Ibaraki, (JP) 石井康高(ISHII, Yasutaka)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市松代三丁目6番13-301 Ibaraki, (JP) 野城 修(NOSHIRO, Osamu)[JP/JP] 〒301 茨城県竜ヶ崎市長山六丁目15番9号 Ibaraki, (JP) 野田一生(NODA, Ichio)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2-304 Ibaraki, (JP)</p>	<p>五十嵐進(IGARASHI, Susumu)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市小野川4-19 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

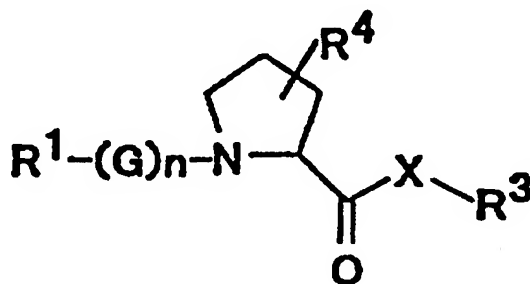
Best Available Copy

(54)Title: BONE RESORPTION INHIBITORS

(54)発明の名称 骨吸収阻害剤

(57) Abstract

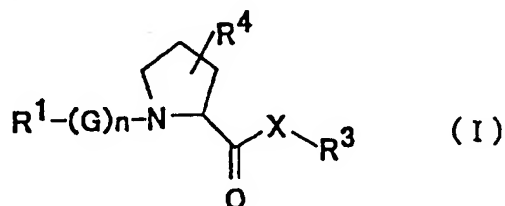
Drugs, in particular, bone resorption inhibitors containing as the active ingredient compounds having selective cathepsin K inhibitory effects, among all, proline derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each symbol has the meaning as specified below: X: a moiety (except for the C-terminal carbonyl group) of an amino acid residue with its side chain optionally protected; R<sup>1</sup>: an amino-protective group; G: a glycine residue; n: 0 or 1; R<sup>3</sup>: a group inhibiting the activity of the SH group of cysteine protease; and R<sup>4</sup>: hydrogen, hydroxy or phenyl.



(I)

(57) 要約

医薬、特に選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物、とりわけ下記一般式  
(I) で示されるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分と  
する骨吸収阻害剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。

X : 側鎖が保護されていてもよいアミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く  
部分、

R¹ : アミノ基の保護基、

G : グリシン残基、

n : 0 又は 1、

R³ : システインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基、

R⁴ : 水素原子、水酸基又はフェニル基。)

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FJ	フィジー	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス ラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

## 明 細 書

### 骨 吸 収 阻 害 剤

#### 技術分野

本発明は、医薬、特に選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物を含有する骨吸収阻害剤、とりわけプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有する骨吸収阻害剤に関する。本発明はまた、選択的カテプシンK阻害作用を有し骨吸収阻害剤として有用な新規なプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

#### 背景技術

近年、骨形成不全及び骨崩壊促進を伴う骨疾患は、高齢者人口の増加、女性の閉経年齢の延長、腎透析患者の増加、悪性腫瘍性高カルシウム血症などの疾患の増加等を背景に、増加の一途をたどっている。なかでも骨粗鬆症は骨折を招きやすく、寝たきり老人を生み出す原因ともなることから、その有効な予防及び治療の確立が望まれている。

正常な骨代謝は、骨形成と骨吸収のバランスの上に成り立っている。

骨吸収とは、骨支持組織の無機質であるカルシウム塩と有機成分であるタイプ I コラーゲンの双方を同時に排出することを含み、破骨細胞はこの骨吸収において重要な役割を演じている多核巨細胞である。すなわち、破骨細胞が骨に接触すると破骨細胞と骨表面間に酸性のミクロ環境を作り[J. Cell. Biol. 101, 2210-2222 (1985)、及びAnat. Rec. 224, 317-324(1989)]、骨の無機及び有機成分の融解が起こる。また、タイプ I コラーゲンは、プロテアーゼによる消化によって分解されていると考えられている。

骨崩壊は骨形成と骨吸収のバランスが崩れ、骨吸収が相対的に高まることにより惹起する。これまでの研究によれば、骨崩壊の分子レベルの要因は、カルシウム吸収及び沈着の不全に関するものと、骨支持組織である有機成分であるコラーゲン繊

維の分解亢進に関するものの二種であることが明らかとなってきた。

従って、骨コラーゲン繊維の分解亢進を抑制する薬剤は、骨吸収を阻害し骨粗鬆症などの骨崩壊促進を伴う骨疾患の予防又は治療薬となりうると期待されている。

破骨細胞による骨吸収過程において、骨支持組織の有機成分であるタイプ I コラーゲンがリソゾーム中のシステインプロテアーゼ、特にカテプシン L により極めてよく分解されることが明らかにされ、骨コラーゲン繊維の分解にはシステインプロテアーゼ、特にカテプシン L が重要な役割を演じており、その分解を抑制する薬剤としてカテプシン L 阻害剤が有用であろうと考えられてきた [FEBS Lett. 280, 311-315(1991)、Delaisse, J. M. & Vaes, G. (1992) in: *Biology and Physiology of the Osteoclast* (Rifkin, B. R. & Gay, C. V., eds) pp. 290-314, CRC Press, Boca Raton.、J. Histochem. Cytochem. 41, 1075-1083(1993)、*BIOMedica* 7(6), 629 (1992)、FEBS Lett. 342, 308-312(1994)、FEBS Lett. 336. 289-292(1994) 及び、J. Biol. Chem. 269, 1106-1109(1994)]。

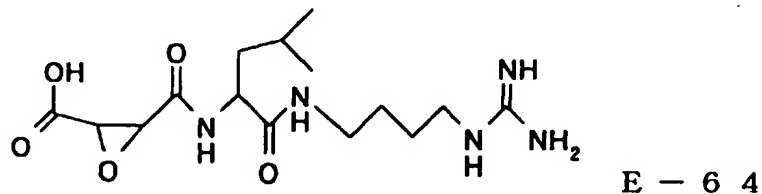
しかしながら、カテプシン L は生体内で破骨細胞以外の種々の組織・細胞に存在しているので、その阻害活性は、破骨細胞以外の組織・細胞にも影響を与えることが危惧される。

一方、ウサギから破骨細胞特異的に発現する新規のカテプシン遺伝子 (カテプシン K) が単離された。このカテプシン K はカテプシン S 及び L と高度の相同性を示すことが報告されている [J. Biol. Chem. 269, 1106-1109(1994)]。さらに、ヒトカテプシン K の分子クローニングについての報告もなされており、このヒトカテプシン K (別名カテプシン O、O2 又は X とも報告される) は、ウサギカテプシン K と 94% の同一性を有していて、破骨細胞で主に発現したことが示されている [Biochem. Biophys. Res. Commun. 206, 89-96(1995)、及び J. Biol. Chem. 271, 21, 12511-516(1996)]。

特許国際公開 W095/24182 号公報には、カテプシン O をコードするポリヌクレオチド等の発明が開示されている。該公報には、その具体的な発明と共にカテプシン O の阻害による骨粗鬆症、骨転移腫瘍の治療の可能性を開示しているが、カテプシン O が破骨細胞特異的である事実以外には、何等その根拠は開示されていない。



下式に示すカテプシンL阻害作用を有する化合物E-64は、カテプシンK阻害作用をも有することが報告されている (FEBS Lett. 357, 129-134(1995)、J. Biol. Chem. 271, 2126-2132(1996)、及びJ. Biol. Chem. 271, 12517-12524(1996))。このE-64は骨吸収阻害活性を有するが、非選択的で広域なシステインプロテアーゼ阻害剤であるため、その作用がカテプシンK阻害作用に基づくものか、あるいはカテプシンLに基づくものか不明であった。



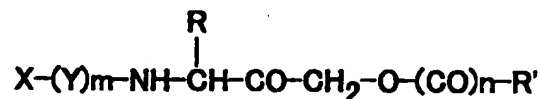
特開平5-345754号、特開平7-89986号、及び特開平5-178758号には、Leu-Leu、Leu-Met、Leu-Leu-Leu等のジペプチド若しくはトリペプチドの誘導体が記載され、これらが骨疾患の予防又は治療に有用であることが記載されている。しかし、これらの化合物のカテプシンK阻害作用については何等記載が無い。

J. Biol. chem. 271, 21, 12517-524には、カテプシンKの基質特異性を検討した結果、最も良好な基質であるCbz-Leu-Arg-AMC (Cbz:ベンジルオキシカルボニル基、AMC:蛍光団)をはじめ、複数の基質がカテプシンKにより分解されることが開示されている。分解される基質の1つとして、Cbz-Gly-Pro-Arg-AMCも開示されているが、他のカテプシンとの選択性に関しては何等開示されていない。また、具体的なカテプシンK阻害剤についても記載がない。

現在までカテプシンKを選択的に阻害する化合物は全く報告されておらず、また、カテプシンKの選択的阻害作用に基づくことが明らかな骨吸収阻害活性についても全く報告されていない。

一方、特開昭63-253061号公報には、本発明の一部の化合物を包含する、下式でしめされるカテプシンB阻害作用を有するアミノ酸誘導体が開示され、骨吸収の処置又は予防に使用される旨の記載があるが、具体的に示されているのはカテプシンBのアッセイ試験の結果のみであり、実際に骨吸収の処置又は予防に対す

る効果については具体的に開示がない。その後のカテプシンB阻害剤の研究により、カテプシンBを選択的に阻害する化合物によっては、骨吸収が阻害されないことが報告されている (FEBS Lett. 321, 247-250 (1993))。



(式中、nは0又は1であり、mは0, 1又は2であり、XはH又はN-保護基であり、Yは各々独立して保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基であり、RはH若しくは $\text{CH}_3$ であるか、又はメチレン、メチン若しくはフェニル基で、それが結合している $\alpha$ -炭素原子に結合している、所望により保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸側鎖であり、R'は所望により置換されていてもよいアリールである。)

#### 発明の開示

上記のように、破骨細胞特異的に発現しているカテプシンKは骨吸収に関与することが期待されてきたが、カテプシンKと相同性を有するカテプシンBのように阻害しても骨吸収阻害作用を示さない例もあり、その作用の解明が切望されていた。

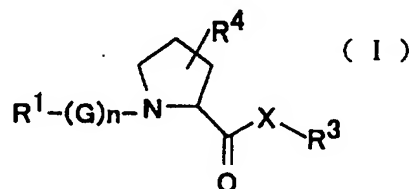
このような技術水準下、本発明者等はウサギカテプシンKおよびヒトカテプシンLを用いたスクリーニング系により、市販の合成基質を被験化合物としてスクリーニングを実施しカテプシンK選択的な構造を探索した。その結果、プロリン-アルギニン (Pro-Arg) の部分構造を有する合成基質がカテプシンKのみによって選択的に加水分解されることを見出した。そこで、このPro-Arg構造をもとにアミノ酸の変換を行い、またN末端にアミノ酸の保護基をC末端にシステインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基の導入を行い、検討を重ねた結果、本発明の選択性に優れたカテプシンK阻害作用を有する化合物群を見出した。そして、これらの選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物が優れた骨吸収阻害作用を有することを確認し、本発明を完成したものである。

カテプシンKに対して選択性を有する本願化合物は、カテプシンL等の他のシステインプロテアーゼ阻害作用に基づく好ましくない生理作用を有することなく、破

骨細胞特異的に作用する骨吸収阻害剤として、骨崩壊を伴う骨疾患の予防又は治療剤として有用である。

即ち、本発明は、選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物と製薬学的に許容される担体とからなる骨吸収阻害剤に関する。本発明の選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物とは、他のシステインプロテアーゼ（特にカテプシンL）の活性を阻害することなく、カテプシンKの活性のみを選択的に阻害する作用を有する化合物である。好ましくは、選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物が、本願明細書記載の実験例1の試験方法において、そのカテプシンK阻害作用がカテプシンL阻害作用より50倍以上、より好ましくは100倍以上強い値を有し、かつそのカテプシンK阻害作用がカテプシンB、パパイン、トリプシン、キモトリプシン並びにスロンビンに対する阻害作用より10倍以上強い値を有する化合物である骨吸収阻害剤である。

殊に、選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物が、下記一般式（I）で示されるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である骨吸収阻害剤が好ましい。



（式中の記号は以下の意味を示す。

X：側鎖が保護されていてもよいアミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分、

R¹：アミノ基の保護基、

G：グリシン残基、

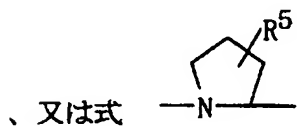
n：0又は1、

R³：システインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基、

R⁴：水素原子、水酸基又はフェニル基。)

上記一般式 (I) で示される化合物中、更に好ましくは、

- (a) Xが側鎖が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分である化合物、
- (b) Xが式 $-\text{NH}-\text{CHR}^2-$  (式中、 $\text{R}^2$ は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、イミダゾール-4-イル-低級アルキル基又はインドール-3-イル-低級アルキル基であり、当該アルキル基及び低級アルケニル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、また、アリール基及びアラルキル基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。また、 $\text{R}^2$ の上記の基が、酸素、硫黄若しくは窒素原子を含む官能基を有する場合は、これらの官能基が保護されていてもよい。)



(式中、 $\text{R}^5$ は水素原子、水酸基又はフェニル基を示す。) で示される基である化合物。

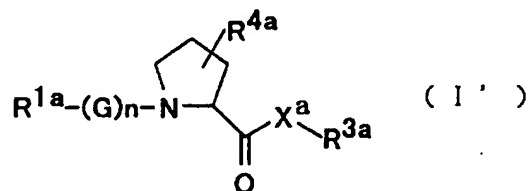
- (c)  $\text{R}^3$ のシステインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基が、アルデヒド基；シアノ基；式 $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 、若しくは $-\text{BY}^1\text{Y}^2$  (式中、 $\text{Y}^1$ 及び $\text{Y}^2$ は同一又は異なって、水酸基、フルオロ基、低級アルコキシ基又は低級アルキル基でモノ若しくはジ-置換されていてもよいアミノ基を示す。) で示される基；低級アルコキシカルボニル

エテニル基；置換基を有していてもよいアリールオキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールチオメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基；ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基；ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基；1,3-ジオキサニル基；又はベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基である化合物、

(d)  $R^1$ のアミノ基の保護基が、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブチル基、フェニルカルバモイル基、又はフェニルスルホニル基である化合物。又は、

(e)  $n=0$ である化合物である。

更に、本発明は選択的カテプシンK阻害作用に基づく骨吸収阻害活性を有する下記一般式 (I') で示される新規なプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

$X^a$  : 側鎖が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分、

$R^{1*}$  : アミノ基の保護基、

G : グリシン残基、

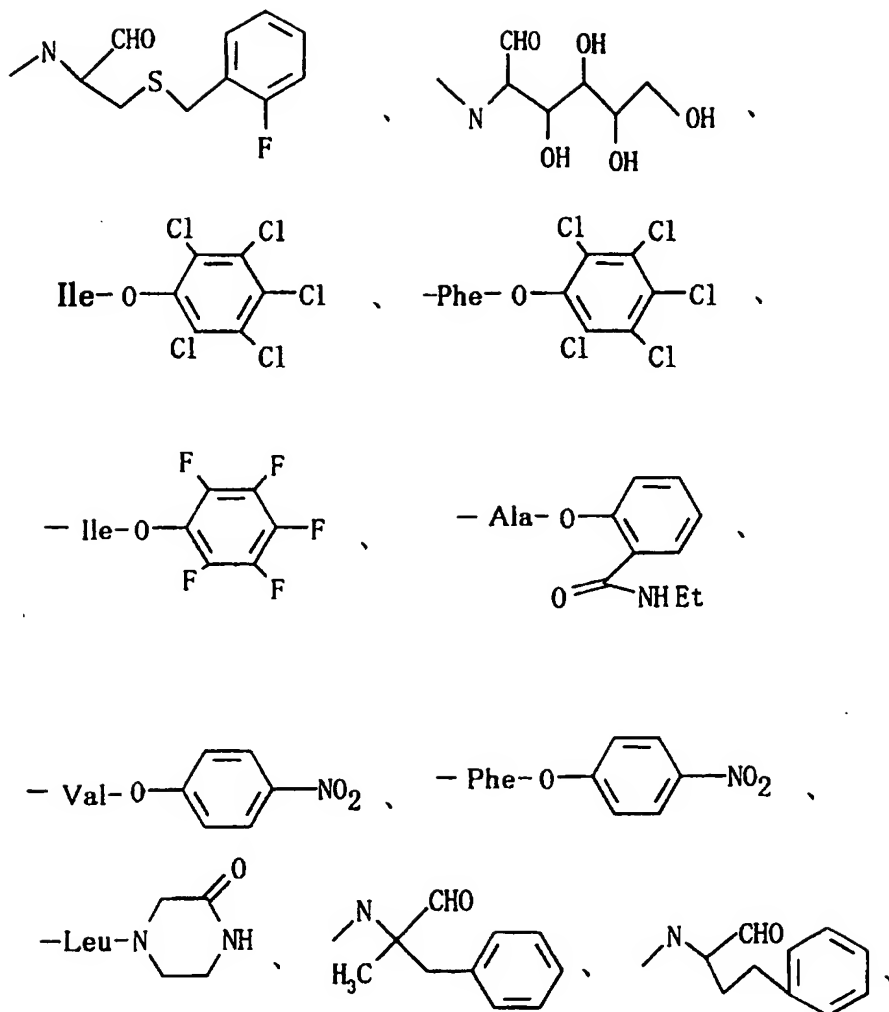
n : 0 又は 1、

$R^{3*}$  : (1) アルデヒド基 ; (2) シアノ基 ; (3) 式  $-C(=O)CF_3$ ,  
 $-C(=O)CF_2CF_3$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-C(=O)CH_2O$   
 $CH_2CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-SO_2F$ , 若しくは  $-BY^1Y^2$  (式中、 $Y^1$   
及び  $Y^2$  は同一又は異なって水酸基、フルオロ基、低級アルコキシ基又は低  
級アルキル基でモノ若しくはジ置換されていてもよいアミノ基を示す。)   
で示される基 ; (4) 低級アルコキシカルボニルエチル基 ; (5) 置換  
基を有していてもよいアリールオキシメチルカルボニルオキシメチルカル  
ボニル基 ; (6) 置換基を有していてもよいアリールチオメチルカルボニ  
ル基 ; (7) 置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基 ;  
(8) 置換基を有していてもよいアラルキルカルボニルオキシメチルカル  
ボニル基 ; (9) 置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換  
されたカルボニル基 ; (10) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を  
有していてもよい含窒素 5 乃至 6 員ヘテロアリール基 ; (11) ベンゼン  
環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素 5 乃至 6 員ヘテ  
ロアリール基で置換されたカルボニル基 ; (12) 1, 3-ジオキサニル  
基 ; 又は (13) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していても  
よい含窒素 5 乃至 6 員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシ  
メチルカルボニル基、

$R^{4*}$  : 水素原子、水酸基又はフェニル基。

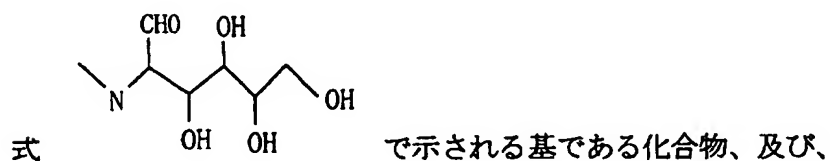
ただし、以下の化合物を除く。

(1)  $R^{1*}-(G)_n-$  がベンジルオキシカルボニル基であり、かつ  $R^{4*}$  が水  
素原子のとき、 $-X^*-R^{3*}$  が、式



—Val—H、—Met—H、—Lys—H、—Arg—H、又は  
—Phe—Hで示される基である化合物、

(2)  $\text{R}^{1*}$ —(G)n—がベンジルオキシカルボニル基であり、かつ $\text{R}^{4*}$ が水  
酸基のとき、 $\text{—X}^*-\text{R}^{3*}$ が、

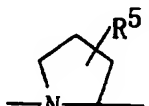


(3)  $\text{R}^{1*}$ —(G)n—がベンゾイル基であり、かつ $\text{R}^{4*}$ が水素原子のとき、  
 $\text{—X}^*-\text{R}^{3*}$ は、式—Arg—H、又は—Arg(COOCH<sub>2</sub>Ph)—H

で示される基である化合物。)

上記一般式 (I') で示される化合物中、更に好ましくは、

- (a)  $X^a$  が式  $-NH-CHR^2-$  (式中、 $R^2$  は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、イミダゾール-4-イル-低級アルキル基又はインドール-3-イル-低級アルキル基であり、当該アルキル基及び低級アルケニル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、また、アリール基及びアラルキル基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。また、 $R^2$  の上記の基が、酸素、硫黄若しくは窒素原子を含む官能基を有する場合は、これらの官能基が保護されていてもよい。)

、又は式  (式中、 $R^5$  は水素原子、水酸基又はフェニル基を示す。) で示される基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

- (b)  $X^a$  が、Arg、Nle、Tyr、Phe、Leu、Pro、Hyp、Gly、Val、Aib、Phg、Nva、Abu、p-Cl-Phe、Ile、Thr、Thi、Trp、Lys、Cha、Glu及びMetからなる群から選択される、側鎖が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、



- (c)  $R^{1a}$ のアミノ基の保護基が、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブチル基、フェニルカルバモイル基、又はフェニルスルホニル基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、
- (d)  $n=0$ であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、
- (e)  $R^{3a}$ が、(1) アルデヒド基；(2) シアノ基；(4) 低級アルコキシカルボニルエチル基；(5) フェノキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基；(6) フェニルチオメチルカルボニル基；(7) 低級アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基を有していてもよいフェノキシカルボニル基；(8) 低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基を有していてもよいアラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基；(9) 低級アルキル基及び水酸基からなる群から選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基；(10) ベンゼン環と縮合していてもよく、(低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基又は含窒素飽和環基)で置換されていてもよいフェニル基、(シクロアルキル基又は低級アルキル基)で置換されていてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、アラルキル基で置換されていてもよく架橋していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、及びシクロアルキル基で置換されていてもよいアラルキルアミノ基からなる群から選択される置換基を有していてもよい含窒素5員ヘテロアリール基；(11) ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基；(12) 1,3-ジオキサニル基；又は、(13) ハロゲン原子で置換されていてもよい含窒素6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、
- (f)  $R^{3a}$ が、(1) アルデヒド基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、
- (g)  $R^{3a}$ が、(9) 置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換さ

れたカルボニル基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

(h)  $R^{3a}$ が、(10) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

(i)  $R^{3a}$ が、(11) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

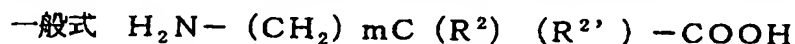
(j)  $R^{3a}$ が、(13) ハロゲン原子で置換されていてもよい含窒素6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、又は、

(k)  $R^{4a}$ が水素原子であるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

また、本発明は前記一般式(I')で示されるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物、特にカテプシンK阻害剤にも関する。

以下、本発明につき詳細に説明する。

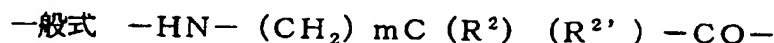
本願明細書において、アミノ酸とは天然若しくは非天然のアミノ酸であって、



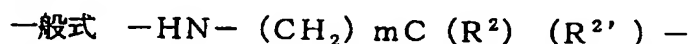
(式中、 $m$ は0又は1、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^{2'}$ はアミノ酸側鎖を示す。以下同様)

で表される $\alpha$ -アミノ酸( $m=0$ )若しくは $\beta$ -アミノ酸( $m=1$ )を意味する。

アミノ酸残基とは、これらのアミノ酸のN末側のアミノ基の水素原子1つ、並びにC末側のカルボン酸の水酸基を除いた、



で示される基である。従って、本願明細書において、X若しくは $\text{X}^*$ に示される「側鎖が保護されていてもよい( $\alpha$ -)アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分」とは、



で示される基である。

アミノ酸残基は不斉炭素の存在に基づき立体異性体(L体、D体、若しくはS配置、R配置)が存在する場合がある。また、プロリンの環構造とN末端保護基に基づくシストランズの異性体や、側鎖の種類によってはアルギニン等の互変異性体が存在する場合があり、本願明細書では特に断らない限り、これらの異性体のすべてを含むものである。

アミノ酸は3文字の略号で表すことができ、この略号の例としては、例えば、Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" (Method of Organic Chemistry) Volume XV/1及び2, Stuttgart (1974)を参照することができる。

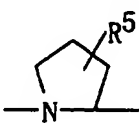
本願明細書においては、X若しくは $\text{X}^*$ に示される「側鎖が保護されていてもよい( $\alpha$ -)アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分」のアミノ酸残基をこの3文字のアミノ酸の略号によって表記する。本発明のX若しくは $\text{X}^*$ に示される「側鎖が保護されていてもよい( $\alpha$ -)アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分」における、好ましいアミノ酸残基としては、例えば、Arg(アルギニン)、Tyr(チロシン)、Nle(ノルロイシン)、Val(バリン)、Aib( $\alpha$ -メチルアラニン)、Phe(フェニルアラニン)、Phg(フェニルグリシン)、Nva(ノルバリン)、Leu

(ロイシン)、Abu ( $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -チロニック アシッド)、Gly (グリシン)、Hyp (ヒドロキシプロリン)、Pro (プロリン)、Lys (リジン)、Typ (トリプトファン)、Cha (シクロヘキシルアラニン)、Glu (グルタミン酸)、Met (メチオニン)、Ile (イソロイシン)、Thi ( $\beta$ -(2-チエニル)-アラニン)、Thr (スレオニン)、Ala (アラニン)、Ser (セリン)、Asp (アスパラギン酸)、Hyl (ヒドロキシリジン)、Cys (システイン)、His (ヒスチジン)、Hse (ホモセリン)、Hcy (ホモシステイン)、Orn (オルニチン)、Gln (グルタミン)、Asn (アスパラギン)、 $\beta$ Ala ( $\beta$ -アラニン) 等が挙げられる。更に好ましくは $\alpha$ -アミノ酸残基である。特に好ましくは、Nle、Leu、Val、Nva、Ile、Abu、Phe、Phgである。最も好ましくは、Nle、Leu、Val、Nva、Ile、Abuである。また、これらのアミノ酸残基はD体、L体、又はDL体であってもよいが、L体がより好ましい。

また、「側鎖が保護されていてもよい」とは、アミノ酸の側鎖に酸素、硫黄若しくは窒素原子を含む官能基が存在する場合はこれらの官能基が保護されていてもよいことを示す。これらの保護基は当業者によく知られており、例えば、“The Peptides” Volume 3 “Protection of Functional Groups in Peptide Synthesis” E. G. Gross, J. Meienhofer Edit., Academic Press, New York (1981)、及び“Chemistry of the Amino Acids” Volume 2 (1961)等に記載されている。例えば前記“The Peptides” Volume 3の7～46頁にはアミノ基の保護基(低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、ベンゼン環が置換されていてもよいベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンゼン環が置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、ベンゼン環が置換されていてもよいベンジル基、ベンゼン環が置換されていてもよいフェニルスルホニル基、フェニルカルバモイル基、 $t$ -ブチル基等を含む)が、60～70頁にはグアニジノ基の保護基(ニトロ基、 $p$ -トルエンスルホニル基、 $p$ -メトキシフェニルスルホニル基、ベンジルオキシカルボニル基(以下Zと略記する)、 $t$ -ブチルオキシカルボニル基(以下Bocと略記する)等を含む)が、70～80頁にはイミダゾール環の窒素原子の保護基(ベンジル基、トリチル基、2,4-ジニトロフェニル基、ベンジゾイル基、Z、Boc等を含む)が、81～82頁にはピラゾリル環の窒素原子の保護基が、82～84頁にはインドール環の窒素原子の保護基(ホルミル基、Z等を含む)が、102～132頁にはカルボキ

キシル基の保護基（メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基等を含む）が、137～169頁にはチオール基の保護基（メチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、*p*-メトキシフェニルメチル基、エチルアミノカルボニル基、Zを含む）が、170～201頁には水酸基の保護基（ベンジル基、*t*-ブチル基、メチル基、Z、トシル基等を含む）等が開示されており、本発明においては、適宜これらの保護基を用いることが出来る。

また、X若しくはX'の好ましい基を具体的な構造式で示すと、式—NH—CH R<sup>2</sup>—（式中、R<sup>2</sup>はアミノ酸残基の側鎖であって、好ましくは、水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、イミダゾール—4—イル—低級アルキル基又はインドール—3—イル—低級アルキル基であり、当該アルキル基及び低級アルケニル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ—低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ—低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、また、アリール基及びアラルキル基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ—低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ—低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。また、R<sup>2</sup>の上記の基が、酸素、硫黄若しくは窒素原子を含む官能基を有する場合は、前記のようにこれらの官能基が保護されてい

てもよい。）、又は式 （式中、R<sup>5</sup>は水素原子、水酸基又はフェニル基を示す。）で示される基である。

本明細書の一般式（I）若しくは（I'）の基の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、

イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられる。中でも炭素数1乃至4個のものが好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が特に好ましい。

「アルキル基」は $C_{1-10}$ のアルキル基であり、前記 $C_{1-6}$ の低級アルキル基に加えて、 $C_{7-10}$ のアルキル基、例えば、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、3-メチルヘプチル基、3, 4-ジメチルオクチル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、1, 1-ジメチルアリル基、1, 2-ジメチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-3-ブテニル基、3, 3-ジメチル-1-ブテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基等が挙げられ、中でも炭素数3乃至4個のアルケニル基が好ましい。

「アリール基」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましく、具体的には、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基、ナフチル

基である。

「アラルキル基」としては、前記「低級アルキル基」の任意の水素原子が前記「アリール基」で置換された基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。好ましくはベンジル基である。

「イミダゾール-4-イル-低級アルキル基」及び「インドール-3-イル-低級アルキル基」はそれぞれ前記低級アルキル基の任意の水素原子がイミダゾール-4-イル基又はインドール-3-イル基で置換された基であり、好ましくは、イミダゾール-4-イル-メチル基（ヒスチジンの側鎖）及びインドール-3-イル-メチル基（トリプトファンの側鎖）である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子である。

「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも炭素数1乃至4個のものが好ましく、メトキシ基、エトキシ基が特に好ましい。

「低級アルキルチオ基」としては、メルカプト基の水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基が挙げられ、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられ、中でも炭素数1乃至4個のアルキルチオ基が好ましく、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基の炭素数1乃至3個のアルキルチオ基が特に好ましい。

「アラルキルオキシ基」としては、水酸基の水素原子が前記アラルキル基で置換された基であり、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基等が挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、水酸基の水素原子が前記アリール基で置換された基であり、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基等が挙げられる。

「モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基」としては、前記アルキル基により水素原子が1乃至2個置換されたカルバモイル基である。ジ-低級アルキルカルバモイル基のとき、二つのアルキル基は同一でもよければ、異なってもよい。モノ-低級アルキルカルバモイル基としては、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基等が挙げられる。ジ-低級アルキルカルバモイル基としては、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、メチルイソプロピルカルバモイル基、メチルブチルカルバモイル基、メチルイソブチルカルバモイル基、エチルプロピルカルバモイル基、エチルイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチル基、イソブチル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

「低級アルカノイルアミノ基」としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられる。

「モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基」としては、前記アルキル基により水素原子が1乃至2個置換されたアミノ基である。ジ-低級アルキルアミノ基のとき、二つのアルキル基は同一でもよければ、異なってもよい。モノ-低級アルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基等が挙げられる。ジ-低級アルキルアミノ基としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイ



ソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、メチルイソブチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

本発明における $R^1$ 又は $R^{1*}$ の「アミノ基の保護基」としては、ペプチドN末端の若しくは側鎖のアミノ基の保護基として通常用いられているものが挙げられ、前記“The Peptides” Volume 3の7～46頁に記載されているアミノ基の保護基、あるいは、“Protective Groups in organic Synthesis” Greene & Wuts, New York(1981)に記載の保護基が挙げられる。例えば、低級アルカノイル基；トリフルオロアセチル基；ベンゼン環がp-メトキシカルボニル基、p-フェニルスルホンアミドカルボニル基、p-メトキシ基若しくはp-ニトロ基で置換されていてもよいベンゾイル基；低級アルコキシカルボニル基；ベンゼン環が（p-メトキシ基、p-ニトロ基、p-クロロ基若しくはo-（N,N-ジメチルカルボキサミド基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、ベンゼン環がp-メトキシ基、p-ニトロ基若しくはp-クロロ基置換されていてもよいベンジル基、ベンゼン環がp-メチル基若しくはp-メトキシ基で置換されていてもよいフェニルスルホニル基、フェニルカルバモイル基、t-ブチル基等が挙げられる。

「システインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基」とは、ペプチド系医薬、特に合成基質法による酵素阻害剤の創製において通常行われるように、発色団に代えてC末端に置換若しくは付加されシステインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基（例えば、The Journal of Biological Chemistry Vol. 270 No. 33 1925-19231(1995), TiPS-October 1993 Vol. 14 366-376, J. Med. Chem. 1994, 37, 4538-4554を参照）であって、アルデヒド基 $[-C(=O)H]$ のように、SH基と直接結合することによりその活性を阻害する基、及びトリフルオロアセチル基のようにSH基と直接結合はしないが、遷移状態を保ち、その活性を阻害する基（遷移状態アナログ）等が挙げられる。本発明においては、従来当業者によく知られるシステインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基に加えて、その阻害の形態は不明であるが、実際にカテプシンKの活性を阻害することが確認された基をも「システインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基」に含むものである。

このような基としては、アルデヒド基；シアノ基；式 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)CF_2CF_3$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-C(=O)CH_2OCH_2CF_3$

、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 、若しくは $-\text{BY}^1\text{Y}^2$ （式中、 $\text{Y}^1$ 及び $\text{Y}^2$ は同一又は異なって、水酸基、フルオロ基、低級アルコキシ基、アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基を示す。）で示される基；低級アルコキシカルボニルエチル基；置換基を有していてもよいアリールオキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールチオメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基；ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基；ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基；1, 3-ジオキサニル基；又はベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基である化合物等が挙げられる。

また、一般式（I'）の $\text{R}^{3a}$ としては、前記の基のうち、（1）アルデヒド基；（2）シアノ基；（3）式 $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 、若しくは $-\text{BY}^1\text{Y}^2$ （式中、 $\text{Y}^1$ 及び $\text{Y}^2$ は同一又は異なって水酸基、フルオロ基、低級アルコキシ基又は低級アルキル基でモノ若しくはジ置換されていてもよいアミノ基を示す。）で示される基；（4）低級アルコキシカルボニルエチル基；（5）置換基を有していてもよいアリールオキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基；（6）置換基を有していてもよいアリールチオメチルカルボニル基；（7）置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基；（8）置換基を有していてもよいアラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基；（9）置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基；（10）ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基；（11）ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基；（12）1, 3-ジオキサニル基；又は（13）ベンゼン環と縮合し

ていてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基である。

ここで、「低級アルコキシカルボニルエテニル基」としては、前記低級アルコキシ基が置換したカルボニルエテニル基であり、具体的にはメトキシカルボニルエテニル基、エトキシカルボニルエテニル基、プロポキシカルボニルエテニル基等である。

「アリールオキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基」としては、前記アリールオキシ基で置換されたメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基であり、具体的にはフェノキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基、1-ナフチルオキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基等である。

「アリールチオメチルカルボニル基」としては、アリールチオ基で置換されたメチルカルボニル基であり、ここで、アリールチオ基はメルカプト基の水素原子が前記アリール基で置換した基である。具体的にはフェニルチオメチルカルボニル基等が挙げられる。

「アリールオキシカルボニル基」としては、前記アリールオキシ基が置換したカルボニル基であり、具体的にはフェノキシカルボニル基、1-ナフチルオキシカルボニル基等である。

「アリールカルボニルオキシメチルカルボニル基」及び「アラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基」としては、それぞれ、前記アリール基、前記アラルキル基が置換したカルボニルオキシメチルカルボニル基であり、例えば、ベンゾイルオキシメチルカルボニル基、ナフチルカルボニルオキシメチルカルボニル基、ベンジルカルボニルオキシメチルカルボニル基、ナフチルメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基等が挙げられる。

「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基」としては、少なくとも1つの窒素原子を有し、更に硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を1個含有していてもよい5乃至6員単環ヘテロアリール基若しくは当該5乃至6員単環ヘテロアリール基がベンゼン環と縮合した縮合環基であり、具体的には、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル

基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等、並びにこれらがベンゼン環と縮合した、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。好ましくは、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5員ヘテロアリール基であり、更に好ましくは、チアゾリル基、オキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基である。

「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基」としては、前記「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基」と結合したカルボニル基であり、好ましくは、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基であり、更に好ましくは、チアゾリル基、オキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等で置換されたカルボニル基である。

「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基」としては、前記「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基」で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基であり、好ましくは、ピリジルカルボニルオキシメチル基、ピラジニルカルボニルオキシメチル基等である。

前記「アリールオキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基」、「アリールチオメチルカルボニル基」、「アリールオキシカルボニル基」、「アリールカルボニルオキシメチルカルボニル基」、「アラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基」、「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基」、「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基」及び「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基」は、それぞれ任意の1以上の置換基を有していてもよく、置換基としては当業者に常用される置換基であれば特に制限はないが、好ましくは、低級アルキル基（該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、及びモノ若しく

はジ-低級アルキルアミノ基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されている(いてもよい)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基等が挙げられる。

ここで、「低級アルコキシカルボニル基」としては、前記低級アルコキシ基で置換されたカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。また「 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基」としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基である。

更に、 $R^3$ が「ベンゼン環と縮合しているもよい含窒素5乃至6員ヘテロ環基」である場合は、前記置換基に加えて、更に、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、含窒素飽和環基等の置換基を有しているもよいフェニル基；シクロアルキル基、低級アルキル基等の置換基を有しているもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換された低級アルキル基；アラルキル基等の置換基を有しているもよく架橋しているもよい含窒素飽和ヘテロ環基；シクロアルキル基等の置換基を有しているもよいアラルキルアミノ基等で置換されているもよい。

ここで、「架橋しているもよい含窒素飽和ヘテロ環基」としては、前記含窒素飽和ヘテロ環基に加えて、アザビシクロ-[3, 3, 1]-4-オクチル基等の架橋環基が挙げられる。また、「アラルキルアミノ基」としては、アミノ基の水素原子が前記アラルキル基で置換された基であり、例えば、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基等である。

「含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基」において、「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、具体的には、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、1-ピペラジニル基、1-イミダゾリジニル基、1-ホモピペラジニル基、1-ピラゾリジニル基等の窒素原子を介して結合しうる4乃至8員含窒素飽和ヘテロ環基であり、従って「含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基」としては、前記含窒素飽和ヘテロ環基がその窒素原子を介してカルボニル基に結合した基である。好ましくは1-ピペラジニルカルボニル基である。

前記「含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基」は、任意の1以上の置換基を有していてもよく、置換基としては当業者に常用される置換基であれば特に制限はないが、好ましくは、低級アルキル基（該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基及びモノー若しくはジ低級アルキルアミノ基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。特に1-ピペラジニル基、1-イミダゾリジニル基、1-ホモピペラジニル基、1-ピラゾリジニル基の環窒素原子上にこれらの置換基を有することが好ましい。

本発明の一般式（I）及び（I'）の化合物のプロリン骨格をなすプロリン残基はD体、L体、又はDL体であってもよいが、L体がより好ましい。

本発明の一般式（I）及び（I'）の化合物は置換基の種類によっては塩を形成する場合がある。本発明にはこれらの製薬学的に許容される塩が含まれる。かかる塩としては、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、りんご酸、酒石酸、炭酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩などが挙げられる。

また、一般式（I）及び（I'）の化合物は少なくとも1つの不斉炭素原子を有しており、光学対掌体、ラセミ体、ジアステレオマーが存在する。また、一般式（I）及び（I'）の化合物はアルデヒド基とアルギニンのグアニジノ基等に基づく互変異性体の存在する場合がある。さらにこれらの化合物はプロリンの環状構造に基づくシストランズの異性体が存在する。本発明にはこれらの光学異性体や互変異性体などの各種異性体の単離されたもの及びその混合物が含まれる。

また、本発明の一般式（I）及び（I'）の化合物は、製造条件によっては、その水和物としてあるいはエタノール和物等の各種溶媒和物として、さらに結晶多形をなす各結晶形を有する物質として単離される場合もあるので、本発明の一般式（I）及び（I'）の化合物には、これらの水和物、各種溶媒和物、あるいは結晶多形をなす各結晶形を有する物質が含まれる。

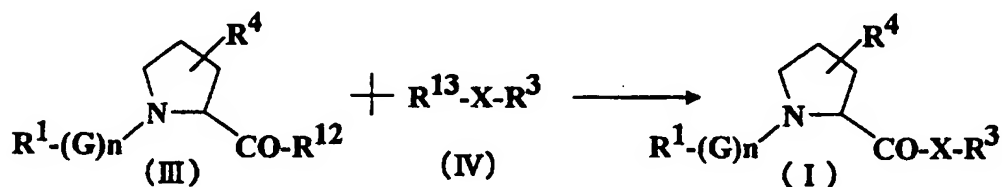
## (製造法)

本発明の一般式 (I) 及び (I') の化合物並びにそれらの製薬学的に許容される塩は、その構造の特徴を利用し種々の合成法を適用して製造することができる。

本発明の一般式 (I) 及び (I') の化合物はプロリンのN末端にペプチド系医薬分野において通常採用されるアミノ基の保護基を有するものであり、また、アミノ酸残基のC末端にカルボキシル基に代わる前述のシステインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基を有し、かつ種々の置換基を有していてもよい化合物であるが、官能基の種類によっては当該官能基を原料乃至中間体の段階において、反応に関与しない保護基で保護しておくことが製造上有利である場合がある。このような保護基にあつては反応後これを脱離して当該官能基に転化させた後、必要に応じてペプチド医薬分野で通常採用される保護基を導入することもできる。このような、保護基としては当業者によく知られるものを用いることができる。反応に関与しない保護基としては、“Protective Groups in Organic Synthesis” Green & Wuts, New York (1981) 等に記載された保護基を採用できる。また、ペプチド合成に用いられる保護基としては、“The Peptides” Volume 3 “Protection of Functional Groups in Peptide Synthesis” E. G. Gross, J. Meienhofer Edit., Academic Press, New York (1981)、及び“Chemistry of the Amino Acids” Volume 2 (1961) 等に記載された保護基を採用できる。これらの保護基を反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下の本発明の一般式 (I) 及び (I') に示される化合物の製造法を以下の示す。なお、以下の説明においては、化合物 (I') の製造法を含めて、化合物 (I) の製造法として詳述する。

## 第一製法



(式中R<sup>1</sup>、G、X、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びnは前記の意味を有し、R<sup>12</sup>は水酸基またはカルボキシル基における活性化基を、R<sup>13</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を意味

する。)

一般式 (I) の化合物は、対応するプロリン誘導体 (III) 又はそのカルボキシル基における反応活性化体と、対応するアミノカルボン酸誘導体 (IV) 又はその塩とを、常法によりアミド化することにより製造することができる。

ここに化合物 (IV) はそのアミノ基が保護基で保護され二級アミンとなっていてよい。また、Xのアミノ酸側鎖、あるいは $R^3$ が反応に関与する基である場合は適当な保護基を導入して、所望により反応後保護基を除去する。

また、カルボキシル基における反応活性化体としては、酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド；エステルをヒドラジン、亜硝酸アルキルと反応させて得られる酸アジド；メチルエステル、エチルエステル等の通常のエステル；p-ニトロフェノール等のフェノール系化合物あるいはN-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等のN-ヒドロキシルアミン系化合物と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；炭酸モノアルキルエステル又は有機酸と反応させて得られる有機酸系混合酸無水物あるいは塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリン (NMM) とを反応させて得られるりん酸系混合酸無水物等の混合酸無水物；などが挙げられる。

縮合反応においては、縮合剤を使用することが好ましく、使用される縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、イソブチルクロロホルメート、カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾリル-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロりん化合物塩 (Bop試薬) などのペプチド結合形成に一般に用いられる縮合剤が挙げられる。

EDCI、DCC等の縮合剤とともに用いてもよい添加剤としては、前記HOBt, HONSuの他、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOObt) 等が挙げられる。

又、適用される方法によっては、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン (TEA)、ピリジン、ピコリン、ルチジン、NMM、N,N-ジメチルアニリン等の塩基の存在化に反応させるのが、反応を円滑に進行させ



る上で好ましい場合がある。反応は通常溶媒中で、冷却下乃至室温下に行われる。用いられる溶媒はメチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、エーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が挙げられ、これらは単独であるいは任意の混合溶媒として使用される。

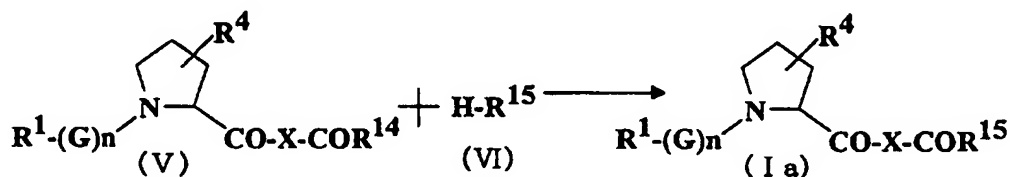
保護基の導入は、ペプチド反応の分野において慣用されている任意の方法を適用することにより行われ、例えばアミノ基の保護基がアシル系あるいはウレタン型の保護基であるときは、上記アミド結合形成反応と同様にして行うことができ、また、カルボキシル基の保護基がエステルであるときは、常法のエステル形成反応を適用することができる。また、水酸基の保護基がエーテル系の保護基であるときはアルコール化合物に塩基の存在下対応する保護基のハライドやスルホネートを反応させることにより導入可能である。

なお、保護基を使用した場合であって、その除去が必要であるときは、保護基を除去する。保護基の脱離は、ペプチド反応の分野において慣用されている任意の方法を適用することにより行われ、例えばアミノ基の保護基が置換若しくは非置換のベンジルオキシカルボニル基である場合には接触還元が好適であり、場合によっては臭化水素酸／酢酸、臭化水素酸／トリフルオロ酢酸（TFA）、ふっ化水素酸などによる酸処理が用いられる。また、*t*-ブトキシカルボニル基などの他のウレタン型保護基は臭化水素酸／酢酸、トリフルオロ酢酸／塩酸、塩酸／酢酸、塩酸／ジオキサンなどによる酸処理が有利に適用される。水酸基の保護基はナトリウム／液体アンモニウム処理やTFA処理により除去できるほか、保護基の種類によっては接触還元やアシル系の保護基のときは酸又はアルカリの存在下に加水分解することにより容易に除去できる。またカルボキシル基の保護基がメチル基、エチル基であるときはケン化により、置換若しくは非置換ベンジル基であるときは接触還元やケン化により、*t*-ブチル基は上記の酸処理により、それぞれ容易に除去できる。

なお、化合物（I）の置換基が上記の保護基と同様の基であるときは、前記保護基の除去と同様にして、対応する非置換化合物とすることができる。

## 第二製法

(a)



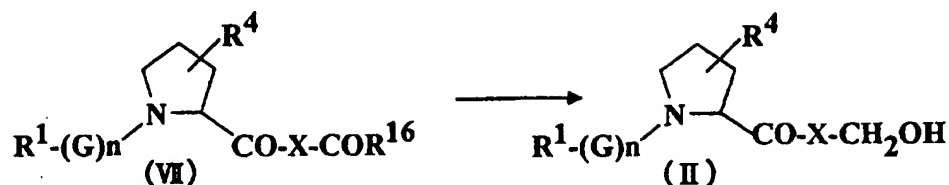
（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^4$ 及び $n$ は前記の意味を有し、 $\text{R}^{14}$ は水酸基又はカルボキシル基における活性化基を、 $\text{R}^{15}$ はアミン残基を意味する。

一般式（I a）で示されるアミド型のC末端の基を有する化合物は、対応するカルボン酸又はそのカルボキシル基における反応活性化体（V）と、一般式（VI）で示されるアミン又はその塩とを、常法によりアミド化することにより製造することができる。

反応は第一製法と同様に行うことができる。

### 第三製法

(a)



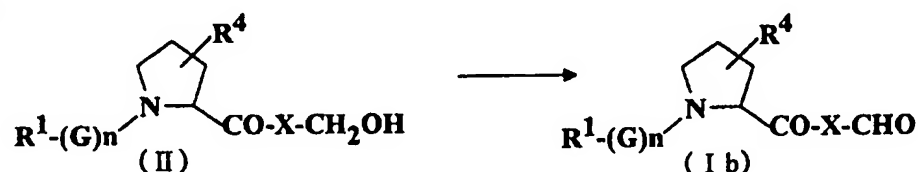
(式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $X$ 、 $R^4$ 及び $n$ は前記の意味を有し、 $R^{16}$ はハロゲン原子、水酸基、混合酸無水物残基、又はエステル残基を意味する。)

一般式(II)で示される $R^3$ がヒドロキシメチル基であるアルコール化合物は、対応するカルボン酸又はその酸ハライド、混合酸無水物、酸エステルなどの誘導体(VII)を原料として、これを還元することにより製造することができる。

ここにハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子等が、混合酸無水物残基としては、前記混合酸無水物と同様の無水物を構成する残基が、エステル残基としてはメチル基、エチル基等のカルボン酸エステルから還元によりアルコールを合成する際に常用されるエステル残基が挙げられる。

還元は、DMF、THFなどの反応に関与しない有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、必要ならNMM、ジイソプロピルエチルアミンの如き塩基を添加し、還元剤を加えて行うのが好ましく、使用される還元剤としては、水素化ほう素ナトリウム、水素化トリメトキシほう素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、アラン、水素化ジイソブチルアルミニウム、ジボラン等が挙げられ、原料化合物の種類を考慮して適宜選択される。

(b)



(式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $X$ 、 $R^4$ 及び $n$ は前記の意味を有する。)

一般式(Ib)の $R^3$ がアルデヒドである化合物は、例えば、前記(a)の方法で得られたアルコール化合物(II)を原料として、これを酸化することにより製造

することができる。

酸化は通常、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、メチレンクロリド、エーテル等の反応に関与しない溶媒中、三酸化クロム ( $\text{CrO}_3$ ) - ピリジン ( $\text{Pyr}$ )、 $\text{CrO}_3 \cdot$  塩酸 -  $\text{Pyr}$  等の酸化剤を加えて実施するか、あるいは DMSO 中トリエチルアミン等の塩基の存在下、三酸化硫黄 ( $\text{SO}_3$ ) -  $\text{Pyr}$  またはオキザリルクロリド等の酸化剤を加えて実施するのが有利である。

#### その他の製造法

##### (1) ハロゲンアルキル化

本発明の一般式 (I) の化合物中、 $\text{R}^3$  がクロロメチル基である化合物は、前記アルコール誘導体 (II) を原料とするときは、これにハロゲン化水素酸等のハロゲン化剤を作用させる常法により製造することができる。

##### (2) アセタール化

本発明化合物中、 $\text{R}^3$  が 1, 3 - ジオキサニル基等のアセタール誘導体である化合物は、対応するアルデヒド誘導体を p - トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下、ベンゼンあるいはトルエン等の溶媒中で、ジオールを反応させることにより製造される。反応は、加熱還流下生成する水を供沸あるいはオルトリン酸エチル等の脱水剤で除去することにより行われる。

##### (3) 置換オレフィンの導入

本発明化合物中、 $\text{R}^3$  が低級アルコキシカルボニルエテニル基である化合物は、対応するアルデヒド誘導体にホスホイリドを反応させることにより製造される。反応温度は用いる原料の種類によって異なり、特に限定されない。溶媒としては、通常ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等が用いられる。

##### (4) エステル化

本発明化合物中、 $\text{R}^3$  がアリールオキシカルボニル基である化合物は、アミンのかわりに置換フェノール類を用いる以外は、前記第一製法と同様にして行うことができる。

##### (5) 脱 Boc 化

本発明化合物中、 $\text{R}^3$  がピペラジン誘導体である化合物は、対応する N-Boc 体に塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を反応させ、脱保護することにより製造される。

反応温度は用いる原料の種類、反応条件によって異なり、特に限定されない。溶媒としては、通常アルコール系溶媒、ジクロロメタン等が用いられる。

#### (6) ヘテロアリールカルボニル化

本発明化合物中、 $R^3$ がヘテロアリール置換カルボニル基である化合物は、対応する3級アミド誘導体またはエステル誘導体に、ヘテロアリールのリチウム塩を反応させることにより製造される。反応は通常 $-78^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲で行われ、溶媒はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が用いられる。

#### (7) 環化反応1

本発明化合物中、 $R^3$ がベンゾオキサゾール及びベンゾチアゾール誘導体である化合物は、対応するカルボン酸とアミノフェノール誘導体あるいは2-アミノチオフェノール誘導体を原料とし、前記第一製法に従ってアミド化した後、加熱還流あるいはp-トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下で加熱還流することにより製造される。溶媒はベンゼン、トルエン等が用いられる。

#### (8) 環化反応2

本発明化合物中、 $R^3$ がオキサゾールあるいはチアゾール誘導体である化合物は、対応するプロモメチルケトン誘導体とアミド誘導体あるいはチオアミド誘導体を原料とし、エタノール等の溶媒中で加熱還流することにより製造される。

#### (9) ニトリル化

本発明化合物中、 $R^3$ がシアノ基である化合物は、対応するアミド誘導体を、オキシ塩化リンあるいはモルホリン等の塩基存在下チオニルクロリドで脱水することにより製造される。反応温度及び溶媒は、用いる原料の種類、反応条件によって異なり、特に限定されない。

#### (10) 置換カルボニルオキシメチルカルボニル化

本発明化合物中、 $R^3$ が置換カルボニルオキシメチルカルボニル基である化合物は、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、対応するプロモメチルケトン誘導体とカルボン酸誘導体を、フッ化カリウム等のフッ化物塩の存在下反応させて、置換カルボニルオキシメチルケトン誘導体を得る方法である。反応温度及び溶媒は、用いる原料の種類、反応条件によって異なり、特に限定されない。なお、原料のプロモメチルケトン誘導体は、当業者によく知られる方法、例えば、アミノ酸のカル

ボキシル基を混合酸無水物とした後ジアゾメタンで処理しさらに臭化水素にて処理することによりプロモメチルケトンに変換する方法等で製造される。

#### (11) 固相法による合成

2-クロロトリチルレジン等のレジンを用いる固相法により本発明化合物を製造することもできる。例えば、レジンのピペラジン等のアミンを付加した後、N末端のアミノ基を保護したアミノ酸を加えて第一製法と同様にしてアミド化し、次にN末端のアミノ基の保護基をはずしてから、アミノ基を保護したプロリン誘導体を加えて同様にアミド化し、最後にトリフルオロ酢酸等の酸を用いてレジンから生成物を脱離して目的の本発明のプロリン誘導体を得ることができる。

その他、本発明のプロリン誘導体はペプチド合成分野でよく知られた方法（例えば、泉屋等「ペプチド合成の基礎と実験」1985年（丸善））を用いて合成することが出来る。N末端アミノ酸、アミノ酸側鎖並びにC末端カルボキシル基の保護基の付加、脱保護は、前記“The Peptides” Volume 3 “Protection of Functional Groups in Peptide Synthesis” E. G. Gross, J. Meienhofer Edit., Academic Press, New York(1981)、及び“Chemistry of the Amino Acids” Volume 2(1961)等に記載の方法を適宜用いることが出来る。

上記本発明有効成分化合物の製法に用いられる原料化合物は、市販されているか、公知の製法（例えば、前記の泉屋等「ペプチド合成の基礎と実験」1985年（丸善）,及びR. M. Williams “Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Aminoacids” Pergamon Press, Oxford(1989)）あるいは公知の製法に準ずる方法を用いて合成できる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物等各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造することができる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

### 産業上の利用可能性

本発明の選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物を有効成分とする骨吸収阻害剤は、破骨細胞に特異的に作用し、その他のシステインプロテアーゼの活性にほとんど影響を与えないので、副作用のない骨崩壊促進を伴う骨疾患の予防又は治療剤となるものである。このような骨崩壊促進を伴う骨疾患としては、例えば骨粗鬆症、腎透析性骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症、骨ペーজেット病等が挙げられる。

また、カテプシンKは骨関節炎においても発現していることが報告 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 206(1), 89-96(1995)) されていることから、本発明のカテプシンK阻害作用を有する化合物は骨関節炎の予防又は治療にも有用である可能性がある。

本発明の一般式 (I) 若しくは一般式 (I') で示されるプロリン誘導体がカテプシンKに対して選択的な阻害活性を有すること、並びに本発明の選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物が良好な骨吸収阻害作用を有することは以下の薬理試験によって確認された。

### 実験例 1

#### 市販合成基質によるカテプシンK選択性を示す構造の探索試験

##### (1) 被験物質

以下の市販の合成基質 (ペプチド研製) を用いてカテプシンL並びにK酵素活性を測定した。

Z-FR-MCA

PFR-MCA

(D)-FFR-MCA

Z-GPR-MCA

Boc-AGPR-MCA

Boc-VRP-MCA

(なお、上記合成基質の式中のアミノ酸残基については、一文字表記に従っ

たもので、Fはフェニルアラニン残基、Rはアルギニン残基、Pはプロリン残基、Gはグリシン残基、Aはアラニン残基、Vはバリン残基をそれぞれ意味し、その他の記号はZはベンジルオキシカルボニル基、MCAは4-メチルクマリン-7-イルアミノ基（蛍光団）、Bocはt-ブトキシカルボニル基をそれぞれ意味する。）

## （２）試験方法

### A. 各基質に対するカテプシンL酵素活性の測定法

ヒトの腎臓に由来するカテプシンLを用いて、Methods in Enzymology Vol. 80, 540-541記載の方法を一部改変して、各基質に対するカテプシンL酵素活性を測定した。

酢酸ナトリウム（340 mM）、酢酸（60 mM）、ジナトリウムEDTA（4 mM）を含む緩衝液（pH 5.5）に、ヒト腎由来カテプシンL（プロトゲン社製）を加え、20 ng/mlの酵素液を調製した。一方、上記緩衝液にジチオスレイトールを8 mMの濃度となるように加えて、次いで上記（１）の各合成基質（ペプチド研製）を20  $\mu$ Mの濃度になるように加え、基質液を調製した。酵素液100  $\mu$ l及び基質液100  $\mu$ lを混合し、37℃で30分間インキュベートした。反応液にモノクロロ酢酸ナトリウム（100 mM）、酢酸ナトリウム（30 mM）及び酢酸（70 mM）を含む反応停止液（pH 4.3）50  $\mu$ lを加えて反応を停止した後、各合成基質から遊離した7-アミノ-4-メチルクマリン（AMC）を含む反応液の蛍光度を励起波長355 nm、観測波長460 nmで測定した。蛍光度より基質から遊離したAMCの量（nmol/min）を求めた。

### B. 各基質に対するカテプシンK酵素活性の測定法

ウサギ破骨細胞由来遺伝子（J. Biol. Chem. Vol. 269(2), 1106-1109(1994)）と大腸菌を用いて常法により形質転換させた形質転換体で発現させた遺伝子組換えカテプシンKを用いて、各基質に対するカテプシンK酵素活性を測定した。

ME S (2-Morpholinoethanesulfonic acid, monohydrate) (50 mM)



、ジナトリウムEDTA（2 mM）、ジチオスレイトール（4 mM）、を含む緩衝液（pH 5.5）に、上記カテプシンKを加え酵素液を調製した。一方、上記緩衝液にジチオスレイトールを8 mMの濃度となるように加えて、次いで上記（1）の各合成基質（ペプチド研製）を20  $\mu$ Mの濃度になるように加え、基質液を調製した。酵素液100  $\mu$ l及び基質液100  $\mu$ lを混合し、37℃で60分間インキュベートした。反応液にモノクロロ酢酸ナトリウム（100 mM）、酢酸ナトリウム（30 mM）及び酢酸（70 mM）を含む反応停止液（pH 4.3）50  $\mu$ lを加えて反応を停止した後、各合成基質から遊離した7-アミノ-4-メチルクマリン（AMC）を含む反応液の蛍光度を励起波長355 nm、観測波長460 nmで測定し、上記と同様に酵素反応によって各基質から遊離したAMC量を求めた。

### （3）実験結果

実験結果を図1に示す。

この結果から明らかなように、C末端側にPro-Arg構造を有する合成基質は、カテプシンKとの酵素反応が高率で生じるのに対し、カテプシンLとの酵素反応はみられず、C末端側のPro-Arg構造はカテプシンKの酵素活性部位に親和性を示すが、カテプシンLの酵素活性部位とは親和性を有さない構造であることが示唆された。

## 実験例2

### 本発明化合物の選択的カテプシンK阻害活性確認試験

#### （1）試験方法

##### A. カテプシンL阻害活性測定法

ヒト腎由来カテプシンLを用いる前記各基質に対するカテプシンL酵素活性の測定法と同様にして本発明化合物のカテプシンL阻害活性を測定した。すなわち、前記カテプシンL酵素活性測定試験において用いた緩衝液と同一の緩衝液を用いて同様に酵素液を調製し、一方ジチオスレイトールを8 mMの濃度となるように加えた同一の緩衝液を用い、合成基質としてZ-FR-

MCAを10  $\mu$ Mの濃度となるように加えて基質液を調製した。この酵素液100  $\mu$ l、基質液100  $\mu$ l及び測定検体を含むDMSO溶液2  $\mu$ lを混合し、37℃で30分間インキュベートした。反応液に前記と同一の反応停止液(pH4.3)50  $\mu$ lを加えて反応を停止した後、基質から遊離した7-アミノ-4-メチルクマリン(AMC)を含む反応液の蛍光度を同様に測定し、検体の合成基質に対するカテプシンLの酵素活性を阻害する程度(阻害率)を次式によって求めた。検体を含まないDMSO溶液を用いて同様に処理して蛍光度を測定し、コントロール値とし、また、測定検体のDMSO溶液2  $\mu$ lに基質液100  $\mu$ l及び蒸留水100  $\mu$ lを加えてインキュベーションした後反応停止液50  $\mu$ lを加えたものの蛍光度を測定し、ブランク値とした。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - (\text{検体値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値})] \times 100$$

#### B. カテプシンK阻害活性測定法

遺伝子組換えカテプシンKを用いる前記カテプシンK酵素活性測定法と同様にして本発明化合物のカテプシンK阻害活性を測定した。すなわち、前記カテプシンK酵素活性測定試験において用いた緩衝液と同一の緩衝液を用いて同様に酵素液を調製し、一方ジチオスレイトールを8mMの濃度となるように加えた同一の緩衝液を用い、合成基質としてBoc-AGPR-MCAを40  $\mu$ Mの濃度となるように加えて基質液を調製した。この酵素液100  $\mu$ l、基質液100  $\mu$ l及び測定検体を含むDMSO溶液2  $\mu$ lを混合し、37℃で60分間インキュベートした。反応液に前記反応停止液(pH4.3)50  $\mu$ lを加えて反応を停止した後、基質から遊離したAMCを含む反応液の蛍光度を同様に測定し、検体の合成基質に対するカテプシンKの酵素活性を阻害する程度(阻害率)を上記カテプシンLの阻害率と同様にして求めた。

#### C. カテプシンB阻害活性測定法

MES(100mM)、ジナトリウムEDTA(10mM)、ジチオスレ

イトール (16 mM) を含む緩衝液 (pH 6.0) に、ヒト肝由来カテプシン B (CALBIOCHEM社製) を加え酵素液を調製した。一方、上記緩衝液に Z-RR-MCA を 20  $\mu$ M の濃度になるように加え、基質液を調製した。酵素液 100  $\mu$ l、基質液 100  $\mu$ l 及び測定検体を含む DMSO 溶液 2  $\mu$ l を混合し、37℃で30分間インキュベートした。反応液に前記反応停止液 (pH 4.3) 50  $\mu$ l を加えて反応を停止した後、基質から遊離した AMC を含む反応液の蛍光度を同様に測定し、検体の合成基質に対するカテプシン B の酵素活性を阻害する程度 (阻害率) を上記カテプシン L と同様に求めた。

#### D. パパイン阻害活性測定法

HEPES (100 mM)、ジナトリウム EDTA (10 mM)、ジチオスレイトール (16 mM) を含む緩衝液 (pH 6.8) に、パパイン (SIGMA社製) を加え (33  $\mu$ g/ml)、酵素液を調製した。一方、上記緩衝液に Bz-R-MCA (Bz はベンゾイル基を示す) を 20  $\mu$ M の濃度になるように加え、基質液を調製した。酵素液 100  $\mu$ l、基質液 100  $\mu$ l 及び測定検体を含む DMSO 溶液 2  $\mu$ l を混合し、37℃で30分間インキュベートした。反応液に前記反応停止液 (pH 4.3) 50  $\mu$ l を加えて反応を停止した後、基質から遊離した AMC を含む反応液の蛍光度を同様に測定し、検体の合成基質に対するパパインの酵素活性を阻害する程度 (阻害率) を上記カテプシン L と同様に求めた。

#### E. トリプシン阻害活性測定法

Tris-HCl (100 mM) を含む緩衝液 (pH 7.5) に、トリプシン (SIGMA社製) を加え (10  $\mu$ g/ml)、酵素液を調製した。一方、上記緩衝液に Bz-R-MCA (Bz はベンゾイル基を示す) を 20  $\mu$ M の濃度になるように加え、基質液を調製した。酵素液 100  $\mu$ l、基質液 100  $\mu$ l 及び測定検体を含む DMSO 溶液 2  $\mu$ l を混合し、37℃で30分間インキュベートした。反応液に前記反応停止液 (pH 4.3) 50  $\mu$ l を加えて反応を停止した後、基質から遊離した AMC を含む反応液の蛍光度

を同様に測定し、検体の合成基質に対するトリプシンの酵素活性を阻害する程度（阻害率）を、上記カテプシンLと同様にして求めた。

#### F. キモトリプシン阻害活性測定法

Tris-HCl (100mM) を含む緩衝液 (pH7.5) に、キモトリプシン (SIGMA社製) を加え ( $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ )、酵素液を調製した。一方、上記緩衝液に Suc-LLVY-MCA (Sucはスクシニル基、Lはリジン残基、Yはチロシン残基をそれぞれ示す) を  $20 \mu\text{M}$  の濃度になるように加え、基質液を調製した。酵素液  $100 \mu\text{l}$ 、基質液  $100 \mu\text{l}$  及び測定検体を含むDMSO溶液  $2 \mu\text{l}$  を混合し、 $37^\circ\text{C}$  で30分間インキュベートした。反応液に前記反応停止液 (pH4.3)  $50 \mu\text{l}$  を加えて反応を停止した後、基質から遊離したAMCを含む反応液の蛍光度を同様に測定し、検体の合成基質に対するキモトリプシンの酵素活性を阻害する程度（阻害率）を、上記カテプシンLと同様にして求めた。

#### G. スロンビン阻害活性測定法

Tris-HCl (50mM)、 $\text{CaCl}_2$  (1mM)、NaCl (150mM) を含む緩衝液 (pH7.9) に、スロンビン (SIGMA社製) を加え、酵素液を調製した。一方、上記緩衝液に Boc-VPR-MCA を  $20 \mu\text{M}$  の濃度になるように加え、基質液を調製した。酵素液  $100 \mu\text{l}$ 、基質液  $100 \mu\text{l}$  及び測定検体を含むDMSO溶液  $2 \mu\text{l}$  を混合し、 $37^\circ\text{C}$  で30分間インキュベートした。反応液に前記反応停止液 (pH4.3)  $50 \mu\text{l}$  を加えて反応を停止した後、基質から遊離したAMCを含む反応液の蛍光度を同様に測定し、検体の合成基質に対するスロンビンの酵素活性を阻害する程度（阻害率）を、上記カテプシンLと同様にして求めた。

### (2) 実験結果

実験結果を表1、並びに表2に示す。

表1 各種システインプロテアーゼに対する阻害活性 ( $\text{IC}_{50} \mu\text{M}$ )

Comp.	Cath-K	Cath-L	Cath-B	Pap	Tryp	Chymo	Thromb
E-64	0.0018	0.062	0.005	0.028	>10	>10	>10
Z-LL-H	0.0018	0.0064	NT	NT	NT	NT	NT
Z-LLL-H	0.0027	0.0016	NT	NT	NT	NT	NT
Ex. 2	0.016	>10	2.7	0.33	>10	>10	>10
Ex. 3	0.010	>10	1.1	0.33	0.10	>10	>10
Ex. 4	0.024	>10	2.0	0.47	>10	>10	>10
Ex. 5	0.22	>10	>10	3.3	>10	>10	>10
Ex. 14	0.29	>10	>10	4.4	>10	>10	>10
Ex. 15	0.028	>10	6.5	1.5	>10	>10	>10
Ex. 16	0.027	>10	>10	0.70	>10	>10	>10

表中の記号は以下の意味を有する

Comp. : 被験化合物、Cath-K : カテプシンK、Cath-L : カテプシンL、Cath-B : カテプシンB、Pap : パンパイン、Tryp : トリプシン、Chymo : キモトリプシン、Thromb : スロンビン、Ex. : 実施例、NT : 実施せず、Z-LL-H : Z-Leu-Leu-H、Z-LLL-H : Z-Leu-Leu-Leu-H

表2 本発明化合物のカテプシンK並びにL阻害作用 ( $IC_{50}$   $\mu$ M)

Ex.	Cath-K	Cath-L	Ex.	Cath-K	Cath-L
13	81	NT	37(d)	0.027	21
18	13	NT	37(e)	0.035	7.4
19	23	NT	38(a)	0.038	NT
20	1.9	NT	38(e)	0.17	NT
21	13	NT	38(f)	0.010	NT
22	4.2	NT	38(i)	0.017	NT
23	1.9	NT	39(a)	0.30	27
24	26	NT	39(b)	6.9	>100
29	36	NT	39(f)	2.5	>100
32	66	NT	41(c)	6.1	NT
35(a)	0.030	>100	41(d)	7.7	NT
35(b)	0.016	17	41(f)	4.5	NT
36(a)	0.053	19	43(a)	2.6	NT
36(b)	0.14	36	43(b)	7.2	NT
36(c)	0.099	25	43(c)	2.1	NT
36(d)	0.97	>100	43(d)	2.1	NT
36(e)	0.31	60	43(e)	0.63	NT
37(a)	0.033	7.8	43(f)	2.4	NT
37(b)	0.84	NT	43(g)	0.82	NT
37(c)	0.48	NT	43(i)	2.7	NT

上記試験の結果、公知のE-64や、ロイシンのジペプチドあるいはトリペプチド誘導体においては、カテプシンLに対するカテプシンKの選択性が低いものであった。それに対して本発明の実施例化合物はカテプシンLに対して高い選択性を有していることが確認された。

またカテプシンBに対しても2オーダー程度良好な選択性を有していた。その他のシステインプロテアーゼに対しても高い選択性を有しており、本願の実施例化合物は選択的カテプシンK阻害作用を有することが確認された。

### 実験例3

#### 骨吸収阻害活性確認試験

##### (1) 骨吸収阻害活性測定法

Biochem. and Biophys. Res. Commun. 192(2), 495-502(1993) 及び Bone Miner. 17, 347-359(1992)に記載の方法に準じて行った。

すなわち、ウサギ(JW系、雄性、5日齢)を用いて破骨細胞懸濁液を調製した。次いで象牙片(6mm径、0.5 $\mu$ m厚)を96穴プラスチックプレートの各ウェルに入れ、 $10^5$ 個の細胞を含む100 $\mu$ lの細胞懸濁液を添加し、2時間後サンプルを含む100 $\mu$ lの $\alpha$ -MEMを添加した。これを24時間5%CO<sub>2</sub>条件下で培養した。培養後、象牙片を軽く研磨し、ヘマトキシリン染色を行い、ピット(吸収窩)の数、面積を、画像解析処理装置(Luzex III, Image Analyzer NIRECO社製)で解析して骨吸収阻害活性を測定した。

##### (2) 実験結果

その結果、本発明の有効成分化合物は優れた骨吸収阻害活性を示した。結果を表3に示す。

表3 骨吸収阻害活性結果

被験化合物	濃度(M)	PTH, VD処理	n	Pit (% of コントロール)
コントロール	-	有り	5	100.0±9.6
実施例2の化合物	1×10 <sup>-4</sup>	有り	5	46.5±7.5**
	1×10 <sup>-5</sup>	有り	5	35.5±10.1**
	1×10 <sup>-6</sup>	有り	5	47.3±5.7**
	1×10 <sup>-7</sup>	有り	5	122.8±12.0
コントロール	-	有り	5	100.0±11.6
実施例3の化合物	1×10 <sup>-4</sup>	有り	5	23.3±7.8**
	1×10 <sup>-5</sup>	有り	5	53.3±7.0**
	1×10 <sup>-6</sup>	有り	5	60.9±4.5*
	1×10 <sup>-7</sup>	有り	5	101.3±13.4
コントロール	-	有り	9	100.0±9.0
実施例4の化合物	1×10 <sup>-5</sup>	有り	9	51.6±3.3**
	1×10 <sup>-6</sup>	有り	9	68.9±6.2*
	1×10 <sup>-7</sup>	有り	9	99.5±7.5
	1×10 <sup>-8</sup>	有り	9	118.5±8.7

\*\* : P < 0.01 Dunnett test (vs コントロール)

\* : P < 0.05 Dunnett test (vs コントロール)

表中、「PTH, VD処理」はPTH (1-34) 10<sup>-8</sup> (M)、ビタミンD (1、25) 10<sup>-9</sup> (M) を系に添加したことを、「Pit」はPit面積平均値±標準誤差を、それぞれ示す。

#### 実験例4

PTH (1-34) により惹起されたラットの高カルシウム血症に対する効果 (皮下投与)

ウィスター系ラット (5週齢、雄、1群6匹) に本発明化合物を以下の容



量でそれぞれ背部皮下に投与した。75分後にPTH(1-34)を $33\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与した。PTH(1-34)投与45分後に採血し、血中のイオン化カルシウムの濃度を、電解質分析装置SERA-252(堀場製作所製)を用いて測定した。結果を表4に示す。

表4 高カルシウム血症に対する効果(皮下投与)

被験化合物	投与量	PTH(1-34)処理	Ca濃度(mM)
コントロール1	—	有り	$1.44 \pm 0.01$
コントロール2	—	無し	$1.34 \pm 0.01$
実施例2の化合物	300mg/kg	有り	$1.37 \pm 0.02^{**}$
コントロール1	—	有り	$1.51 \pm 0.01$
コントロール2	—	無し	$1.41 \pm 0.01$
実施例4の化合物	200mg/kg	有り	$1.47 \pm 0.01^{*}$

\*\* :  $P < 0.01$  Dunnett test (vs コントロール1)

\* :  $P < 0.05$  Dunnett test (vs コントロール1)

表中、「Ca濃度」は血中カルシウム濃度平均値 $\pm$ 標準誤差( $n=6$ )を示す。

本発明の選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物は、選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物の1種又は2種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプ

ン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明医薬を骨吸収阻害剤として前記疾患の予防又は治療の目的で用いる場合は、通常経口又は非経口で投与される。投与量は患者の症状、年齢、性別、体重、治療効果、投与ルート、処理時間等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。通常成人1日当たりの投与量は、経口投与で1～200

mg/kg、非経口投与で0.1~100mg/kgが好ましく、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与されるか、1日30分乃至24時間内の適宜の時間を選択して静脈内連続投与される。投与量は予防目的やその他の種々の条件によって変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分の場合もある。

#### 図面の簡単な説明

図1は、各合成基質に対するカテブシンK及びLの酵素活性の測定結果を示すグラフである。

図2は実施例4で得られたN-アセチルプロリル-ノルロイシナール (Ac-Pro-Nle-H) のH-NMRスペクトル図である。

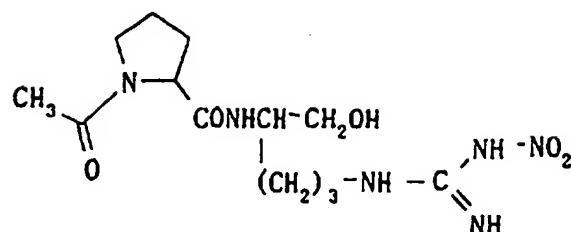
図3は実施例5で得られたN-アセチルプロリル-チロシナール (Ac-Pro-Tyr-H) のH-NMRスペクトル図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

なお、以下の実施例中のAcはアセチル基を、IPEはイソプロピルエーテルを示す。その他の略号は前出の通り。

## 実施例 1

Ac-Pro-Arg(NO<sub>2</sub>)-ol (アルコール) の合成

(1) Boc-Arg(NO<sub>2</sub>)-OHからBoc-Arg(NO<sub>2</sub>)-ol (アルコール) の合成

Boc-Arg(NO<sub>2</sub>)-OH (9.57 g, 30 mmol) をDMF (5 ml) とTHF (150 ml) の混合溶媒に懸濁し、NMM (3.36, 30 mmol) を加えて溶解した。−15℃に冷却下、クロロ炭酸エチル (2.86 ml, 30 mmol) を添加し5分間攪拌した。次いで、−60℃に冷却下、水素化ほう素ナトリウム (3.4 g, 90 mmol) を添加した。メタノール (250 ml) を滴下後−10~0℃で10分間攪拌し、1N塩酸 (66 ml) を加えてpHを4~5としてメタノールを留去した。酢酸エチル (150 ml) を無水硫酸ナトリウムで乾燥後酢酸エチルを留去した。残渣にエーテルとIPEを加え油状物とした後上清を除き、クロロホルム、酢酸エチル/エーテルから結晶化して目的物6.2 g (収率67%) を得た。

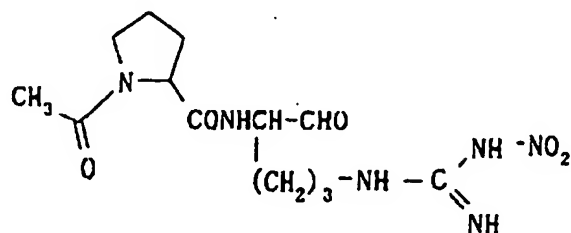
(2) Boc-Arg(NO<sub>2</sub>)-ol (アルコール) からAc-Pro-Arg(NO<sub>2</sub>)-ol (アルコール) の合成

Boc-Arg(NO<sub>2</sub>)-ol (1.53 g, 5 mmol) にTFA (20 ml) を加え、冷却下10分間攪拌後過剰のTFAを留去した。残渣に4.1N塩酸/ジオキサン (1.46 ml, 6 mmol) を添加し、次いでエーテルを加え

て沈殿として濾取しエーテルで洗浄した。DMF (80 ml) に溶解し、冷却下トリエチルアミンでpHを5に調整した。Ac-Pro-OH (809 mg, 5.15 mmol) 及びHOObt (864 mg, 5.3 mmol) を溶解し、-10℃に冷却下EDCI (970  $\mu$ l, 5.3 mmol) を滴下し3時間反応させた。DMFを留去後、残渣を水 (50 ml) に溶解しクロロホルムで洗浄した。水を留去して析出した不溶物を濾去後、ODS-カラム (YMC, 30  $\times$  250 mm) に吸着させた。0.1% TFAで洗浄後、1-30%アセトニトリル/0.1% TFA (60分間の直線濃度勾配) で溶出した。フラクション (1-50) を集め凍結乾燥後、クロロホルム/エーテルから沈殿として目的物1.5 g (収率87%) を得た。

## 実施例 2

Ac-Pro-Arg (NO<sub>2</sub>)-ol (アルコール) からAc-Pro-Arg (NO<sub>2</sub>)-H (アルデヒド) の合成

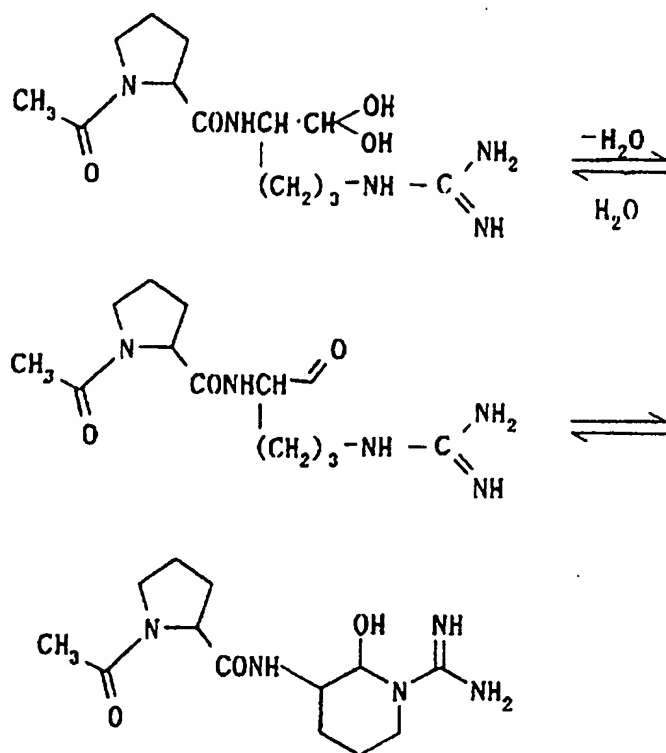


Ac-Pro-Arg (NO<sub>2</sub>)-ol (344 mg, 1 mmol) を無水DMSO (2 ml) に溶解し、室温でTEA (417 ml, 3 mmol) を添加し、次いでSO<sub>3</sub>·Pyr (477 mg, 3 mmol) の無水DMSO (1.5 ml) 溶液を添加し40分間攪拌した。冷却下、水 (12 ml) を加え、さらに50% TFA (100-200  $\mu$ l) を加えてpHを1とした。ODS-カラム (YMC, 30  $\times$  250 mm) に注入し、0-20%アセトニトリル/0.1% TFA (80分間の直線濃度勾配) で溶出した。分画I (フラクション39-57) 及び分画II (フラクション60-69) を集め凍結乾燥し、それぞれ目的物を

分画 I から 139 mg (収率、40.6%) 及び分画 II から 100 mg (収率、29.2%) を得た。

### 実施例 3

Ac-Pro-Arg(NO<sub>2</sub>)-H (アルデヒド) から Ac-Pro-Arg-H (アルデヒド) の合成



Ac-Pro-Arg(NO<sub>2</sub>)-H (分画 II, 100 mg, 0.29 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、ギ酸 (0.55 ml, 14.5 mmol) を加えた。20%水酸化パラジウム炭素触媒 (30 mg) をメタノール (20 ml) と水 (0.5 ml) に懸濁して加えた後、30℃の水浴上2.5時間水素ガスを通じた。触媒を濾去後水 (100 ml) を加えてメタノールを留去した。再び、水 (100 ml) を加えた後エーテルで洗浄し凍結乾燥した。得られた粗ペプチドをODS-カラム (YMC, 30×250 mm) に注入し、0~20%アセトニトリル/0.1%TFA (80分間の直線濃度勾配) で溶出した。ア

ルデヒド試薬で強い陽性反応を示したフラクション (45-47) を集め凍結乾燥し、目的物 11 mg (収率、13%) を得た。

マススペクトル (FAB) :  $m/z$  298.4  $[M+H]^+$

$^1H$ -NMR (270 MHz, DMSO中, TMS内部標準)

$^1H$ -NMRのケミカルシフトと帰属を表5に示す。

表 5

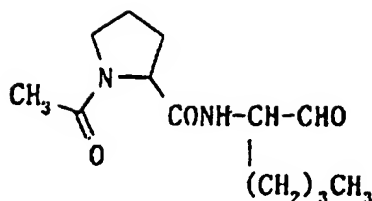
$\delta$	帰属
1.4-2.3	Ac+Pro, Arg-Hの $\beta$ -, $\gamma$ -CH <sub>2</sub> (11H)
3.0-3.6	Pro, Arg-Hの $\delta$ -CH <sub>2</sub> (*)
3.6-3.9	Arg-Hの $\alpha$ -CH (1H)
4.3-4.5	Proの $\alpha$ -CH (1H)
5.2-5.3	Arg-H カルビノールアミンのH (約1H)
6.4-6.7	Arg-H カルビノールアミンのOH (約1H)
7.4-7.5	Arg-H グアニジノ基のNH (3H)
7.6-8.0	Arg-Hの $\alpha$ -NH (1H)
9.3-9.5	Arg-HのCHO (わずか)

\*水のシグナルと重なりプロトン数は求められない。

以上の理化学的性状から本目的物はNMR測定条件のような溶液状態では互変異性体であるグアニジノ基とアルデヒド基が環状構造を形成したカルビノールアミン誘導体との互変異性体混合物として存在し、これはロイペプチンにおいても認められているように、アルギナール含有ペプチドに特有の現象であると考えられる。

#### 実施例4

Ac-Pro-Nle-H (アルデヒド) の合成



(1) Nle-ol · HCl (アルコール) から Ac-Pro-Nle-ol (アルコール) の合成

Ac-Pro (629 mg, 4 mmol)、Nle-ol · HCl (657 mg, 4.2 mmol) 及び HOOBt (717 mg, 4.4 mmol) を DMF (40 ml) に溶解し、 $-10^{\circ}\text{C}$  に冷却下、EDCI (865  $\mu\text{l}$ , 4.4 mmol) を滴下し室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで洗浄後水及び DMF を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後クロロホルムを留去し、IPE を加えて結晶化した。水 (60 ml) に溶解し不溶物を濾去後ダウエックス 1X2 (酢酸型, 20 ml) のカラムに通した。水を留去後、酢酸エチルに溶解しジエチルエーテル及び IPE を加えて結晶化した。濾取後乾燥して目的物 850 mg (収率 82.5%) を得た。

(2) Ac-Pro-Nle-ol (アルコール) から Ac-Pro-Nle-H の合成

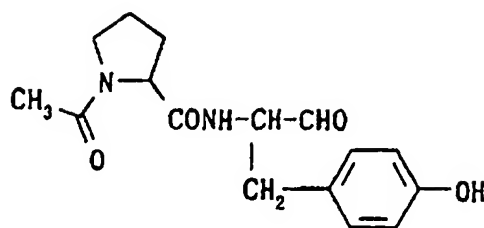
Ac-Pro-Nle-ol (256 mg, 1 mmol) を無水 DMSO (4 ml) に溶解し、室温で TEA (560  $\mu\text{l}$ , 4 mmol) を添加した。次いで、 $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyr}$  (637 mg, 4 mmol) の無水 DMSO 溶液 (4 ml) を添加し 10 分間攪拌した。冷却下、0.01% TFA 水 (120 ml) を加え、ODS-カラム (YMC,  $30 \times 250 \text{ mm}$ ) に注入し、5%–50% アセトリル / 0.1% TFA (60 分間の直線濃度勾配) で溶出した。フラクション (31–43) を集め、凍結乾燥後上記と同一条件で ODS-カラムで精製した。フラクション (30–32) を集め凍結乾燥し、目的物 (収率 35.4%) を得た。

本品の H-NMR のデータを 図 2 に示す。



## 実施例 5

## Ac-Pro-Tyr-H (アルデヒド) の合成



## (1) Tyr-OMe·HCl から Ac-Pro-Tyr-OMe の合成

Ac-Pro (970 mg, 6.2 mmol)、Tyr-OMe·HCl (1.39 g, 6 mmol) 及び HOOBt (1.02 g, 6.3 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、 $-10^{\circ}\text{C}$  に冷却下、WSCl (1.15 ml, 6.3 mmol) を滴下し室温で2時間攪拌した。DMFを留去後酢酸エチルに溶解し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後酢酸エチルを留去し、IPEに溶解しヘキサンを加えて固化した。メタノール (20 ml) に溶解し、水 (80 ml) を加えて析出した不溶物を濾去した。ダウエックス 1X2 (酢酸型, 10 ml) のカラムを通した。メタノール及び水を留去後IPEに溶解しヘキサンを加えて結晶化した。濾取後乾燥して目的物 1.8 g (収率90%) を得た。

## (2) Ac-Pro-Tyr-OMe から Ac-Pro-Tyr-ol (アルコール) の合成

Ac-Pro-Tyr-OMe (1.2 g, 3.6 mmol) をエタノールと THF の混合溶媒 (70 ml) に溶解し、室温で塩化リチウム (229 mg, 9 mmol) と水素化ほう素ナトリウム (341 mg, 9 mmol) を添加した。2時間後、塩化リチウム (229 mg, 5.4 mmol) と水素化ほう素ナトリウム (204 mg, 5.4 mmol) を添加しさらに1.5時間反応した。反応液に1N塩酸 (10 ml) を加えた後溶媒を留去した。残渣を飽和食塩水に溶解しクロロホルムで目的物を抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後クロロホルムを留去しIPEを加えて固化した。メタノールに溶解後メタノールを

留去し、残渣にIPEを加えて結晶化した。濾取後乾燥して目的物460mg（収率41.8%）を得た。

（3）Ac-Pro-Tyr-ol（アルコール）からAc-Pro-Tyr-Hの合成

Ac-Pro-Tyr-ol（214mg, 0.7mmol）をTEA（448 $\mu$ l 3.2mmol）及びSO<sub>3</sub>·Pyr（446mg, 2.8mmol）を用いて実施例4（2）と同様にして、目的物100mg（収率46.9%）を得た。

本品のH-NMRのデータを図3に示す。

## 参考例 1

L-フェニルアラニノール(4.54g, 30.0mmol)、ベンジルオキシカルボニル-L-プロリン(8.23g, 33.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(6.08g, 45.0mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(6.90g, 36.0mmol)を加え、室温下5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた結晶性残渣をエタノールから再結晶することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニノール(7.92g, 20.7mmol, 69%)を得た。

同様にして、以下の参考例2～6の化合物を得た。

## 参考例 2

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-N-メトキシ-N-メチル-L-ロイシンアミド

## 参考例 3

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシノール

## 参考例 4

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシンアミド

## 参考例 5

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシル)-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン

## 参考例 6

1-ベンゾイル-L-プロリル-L-ロイシノール

## 参考例 7

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン(790mg, 2.0mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(20mg)のピリジン(15ml)の溶液に、室温でベンゾイルクロリド(340mg, 2.4mmol)を滴下し、4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、10%クエン酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、1-(1-ベンゾイル-L-プロリル-L-ロイシル)-4-(tert-ブトキシカルボニル)

ピペラジン(1.02g, 2.0mmol, quant)を得た。

#### 参考例 8

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシノール(6.14mg, 17.62mmol)のエタノール(100ml)溶液に、10%パラジウム-炭素(610mg)を加え、水素雰囲気下、室温で5.5時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮して、L-プロリル-L-ロイシノール(4.14g, 17.62mmol, quant)を得た。

同様にして、以下の参考例9の化合物を得た。

#### 参考例 9

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン

#### 参考例 10

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン(790mg, 2.0mmol)のピリジン(15ml)の溶液に、室温でベンゼンスルホニルクロリド(420mg, 2.4mmol)を滴下し、5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、10%クエン酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1-フェニルスルホニル-L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン(1.10g, 2.0mmol, quant)を得た。

#### 参考例 11

フェニルイソシアナート(260mg, 2.2mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、室温で1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン(790mg, 2.0mmol)を加え、1.5時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた結晶性残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1-フェニルカルバモイル-L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン(920mg, 1.78mmol, 81%)を得た。

#### 参考例 12

(3S)-3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-クロロ-4-フェニル-2-ブタノン(1.0g, 3.01mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、チオフェノール(0.46ml, 4.52mmol)と炭酸ナトリウム(640mg, 6.02mmol)を加え、

室温で4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル(30ml)を加え、0℃でヨウ化トリメチルシラン(0.54ml, 3.79mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣に4N塩化水素-酢酸エチルを加え、再び濃縮した。得られた結晶性残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、(3S)-3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-フェニル-1-フェニルチオ-2-ブタノン塩酸塩(370mg, 1.37mmol, 45%)を得た。

#### 実施例 6

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニン(700mg, 1.77mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の溶液に、ピロリジン(0.30ml, 3.54mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(360mg, 2.65mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(440mg, 2.30mmol)を加え、室温下1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製し、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニル)ピロリジン(520mg, 1.16mmol, 65%)を得た。

同様にして、以下の実施例7~13の化合物を得た。

#### 実施例 7

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニル)ピペリジン

#### 実施例 8

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニル)-4-メチルピペラジン

#### 実施例 9

4-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニル)

モルホリン

#### 実施例 10

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニル)  
アゼチジン

#### 実施例 11

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニル)  
-4-ヒドロキシピペリジン

#### 実施例 12

1-(1-ベンゾイル-L-プロリル-L-ロイシル)-4-ヒドロキシピペ  
リジン

#### 実施例 13

(3S)-3-[(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)アミノ]  
-4-フェニル-1-フェニルチオ-2-ブタノン

#### 実施例 14

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニノール  
(1.91g, 5.0mmol)、トリエチルアミン(2.02g, 20.0mmol)とジクロロメタン(15ml)の溶  
液に、アルゴン気流下ピリジン サルファー トリオキシド(2.39g, 15.0mmol)のジ  
メチルスルホキシド(8.0ml)溶液を5℃で滴下し、1.5時間攪拌した。反応溶液に  
水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、水及び飽和食塩水で順次  
洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=98:2)  
で精製し、1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニ  
ノール(1640mg, 4.31mmol, 86%)を得た。

同様にして、以下の実施例15～16の化合物を得た。

#### 実施例 15

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシナール

#### 実施例 16

1-ベンゾイル-L-プロリル-L-ロイシナール

#### 実施例 17

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニナル(440mg, 1.15mmol)、オルト安息酸エチル(340mg, 2.31mmol)及びエチレングリコール(140mg, 2.31mmol)のトルエン(5ml)溶液に、モレキュラーシーブス 4A(100mg)とp-トルエンスルホン酸・1水和物(60mg, 0.3mmol)を加え、加熱還流下30分間攪拌した。放冷後、不溶物を濾去し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製し、1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニナル エチレン アセタール(300mg, 0.71mmol, 61%)を得た。

#### 実施例 18

60%水素化ナトリウム(50mg, 1.24mmol)の1,2-ジメトキシエタン(10ml)懸濁液に、アルゴン気流下、ジエチルホスホ酢酸エチル(280mg, 1.24mmol)を5℃で滴下し、室温で30分間攪拌した。再び5℃にまで冷却した後、1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニナル(430mg, 1.13mmol)の1,2-ジメトキシエタン(7ml)溶液を滴下し、室温で6時間、更に50℃で45分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=3:2)で精製し、エチル (4S) - [(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル) アミノ] - 5-フェニル-2-ペンテノエート(120mg, 0.27mmol, 24%)を得た。

#### 実施例 19

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニン(700mg, 1.77mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の溶液に、4-メトキシフェノール(286mg, 2.30mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(360mg, 2.65mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(440mg, 2.30mg)を加え、室温下2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出液；クロロホルム：メタノール＝98：2)更に薄層クロマトグラフィー(展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝95：5)で精製し、4-メトキシフェニル 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニナート(183mg, 0.36mmol, 21%)を得た。

同様にして、以下の実施例20～21の化合物を得た。

#### 実施例 20

フェニル 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニナート

#### 実施例 21

4-ニトロフェニル 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシナート

#### 実施例 22

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニン(700mg, 1.77mmol)、トルエン(20ml)の溶液に、ペンタフルオロフェノール (390mg, 2.12mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(20mg)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(547mg, 2.65mg)を加え、室温下4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；クロロホルム)で精製し、ペンタフルオロフェニル 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニナート(374mg, 0.67mmol, 38%)を得た。

同様にして以下の実施例23～24の化合物を得た。

#### 実施例 23

4-ニトロフェニル 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-フェニルアラニナート

#### 実施例 24

3-フルオロ-4-ニトロフェニル 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシナート

#### 実施例 25

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシル)-4-



(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン(1.02g, 1.93mmol)のメタノール(20ml)溶液に、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液(20ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン(700mg, 1.62mmol, 84%)を得た。

#### 実施例 26

1-(1-ベンゾイル-L-プロリル-L-ロイシル)-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(970mg, 1.94mmol)のジクロロエタン(10ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(5ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を飽和炭酸カリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、1-(1-ベンゾイル-L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン(790mg, 1.94mmol, quant)を得た。

同様にして、以下の実施例27～28の化合物を得た。

#### 実施例 27

1-(1-フェニルカルバモイル-L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン

#### 実施例 28

1-(1-フェニルスルホニル-L-プロリル-L-ロイシル)ピペラジン

#### 実施例 29

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシンアミド(1.55g, 4.29mmol)、N-メチルモルホリン(1.42ml, 12.9mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、0℃でチオニルクロリド(0.47ml, 6.44mmol)を滴下し、2時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=99:1)で精製し、1-ベンジルオキシカルボニル-N-[ (S)-1-シアノ-3-メチルブチル]-L-プロリンアミド(825mg, 2.41mmol, 56%)を得た。

## 実施例 30

チアゾール(360mg, 4.23mmol)、テトラヒドロフラン(20ml)の溶液に、アルゴン気流下-76℃で、ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液, 2.64ml, 4.22mmol)を加え、20分間攪拌した。反応液に、1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-N-メトキシ-N-メチル-L-ロイシンアミド(860mg, 2.12mmol)、テトラヒドロフラン(10ml)の溶液を加え、1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、2-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシル)チアゾール(200mg, 0.47mmol, 22%)を得た。

同様にして、以下の実施例31の化合物を得た。

## 実施例 31

2-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシル)-2-ベンゾチアゾール

## 実施例 32

1-ベンジルオキシ-L-プロリル-L-ロイシン(360mg, 0.99mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の溶液に、2-アミノフェノール(120mg, 1.01mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(150mg, 1.11mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(210mg, 1.10mmol)を加え、室温下1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン(50ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(20mg, 0.11mmol)を加え、4時間還流下に加熱した。反応液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;トルエン:酢酸エチル=3:1)で精製し、1-ベンジルオキシカルボニル-N-[(S)-3-メチル-1-(2-ベンゾオキサゾリル)ブチル]-L-プロリンアミド(310mg, 0.71mmol, 72%)を得た。

## 実施例 33

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシン (360mg, 0.99mmol)、テトラヒドロフラン(10ml)の溶液に、アルゴン気流下-10℃で、クロロ炭酸エチル(0.11ml, 1.15mmol)、N-メチルモルホリン(0.13ml, 1.18mmol)を加え、30分間攪拌した。反応溶液に2-アミノチオフェノール(0.12ml, 1.12mmol)を加え、室温下3時間攪拌し、さらに3時間還流下に加熱した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製し、1-ベンジルオキシカルボニル-N-[ (S) -3-メチル-1-(2-ベンゾチアゾリル) プロチル]-L-プロリンアミド(330mg, 0.73mmol, 74%)を得た。

実施例14と同様にして以下の実施例34の化合物を得た。

## 実施例 34

1-アセチル-3-フェニルプロリル-ノルロイシナール

## 実施例 35

(a) アルゴン気流下オキサリルクロリド(0.42mL, 4.48mmol)を塩化メチレン50mLに溶解し-78℃にてジメチルスルホキシド0.96mLをゆっくり滴下したのち、1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル-L-ノルロイシノール(1.5g, 3.7mmol)の塩化メチレン溶液5mLを加え2時間攪拌した。トリエチルアミン3.0mLを添加しさらに-10℃にてさらに3時間攪拌したのち、反応溶液を塩化メチレンと硫酸水素カリウム水溶液の混合液中に注ぎ抽出を行い有機層を脱イオン水および飽和食塩水にて洗浄し、無水マグネシウムにて乾燥し、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を行い塩化メチレン及び塩化メチレンとメタノールの混合溶媒にて溶出し、対応する1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル-L-ノルロイシナール(1.30g, 3.22mmol, 87%) (無色透明油状)を得た。

同様にして以下の化合物を得た。

(b) 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ノルロイシナール

## 実施例 36

(a) 1- (1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル) -L-ノルロイシルブromomethyl ketone (0.10g, 0.20mmol) のジメチルホルムアミド 0.5mL 溶液に 2, 6-bis(trifluoromethyl) anisole (67mg, 0.26mmol) とフッ化カリウム (30mg, 0.51mmol) を加え昼夜攪拌した。反応液をエーテルと重曹水の混合溶媒の中に注ぎ、抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水マグネシウムにて乾燥し、減圧留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製しヘキサン：酢酸エチル (1 : 2) の混液を用い 1- (1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル) -L-ノルロイシルmethyl 2, 6-bis(trifluoromethyl) benzoate (79.5mg, 0.12mmol, 58.6%, 透明無色、油状) を得た。

同様にして以下の化合物を得た。

(b) 1- (1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル) -L-ノルロイシルmethyl 2, 6-dichlorobenzoate

(c) 1- (1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル) -L-ノルロイシルmethyl (R) - (-) -  $\alpha$ -methoxyphenyl acetate

(d) 1- (1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル) -L-ノルロイシルmethyl -3-phenylpropionate

(e) 1- (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル) -L-ノルロイシルmethyl 2, 6-dichlorobenzoate

(f) 1- (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル) -L-ノルロイシルmethyl 2, 4, 6-trichlorobenzoate

## 実施例 37

1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリン (250mg, 1.0mmol) をジメチルホルムアミド 1.25mL に溶解し、96穴のディープウエルの5カ所 (1列) に等分配したのち、それぞれに 1-hydroxybenzotriazole (47mg, 0.30mmol) のジメチルホルムアミド 0.3mL 溶液、1- (3-dimethylaminopropyl) -3-ethyl carbodiimide hydrochloride (46mg, 0.24mmol) のジメチルホルムアミド 0.3mL 溶液を加

え、DL-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール、DL-2-アミノ-2-メチル-1-ブタノール、DL-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール、2-アミノ-2-フェニルエタノール、DL-2-アミノ-1-ペンタノールのジメチルホルムアミド 1mol 溶液を 0.25ml ずつ別々のウェルに加えさらにジイソプロピルエチルアミン 0.045ml をそれぞれに加えて 20 分超音波攪拌を行った後ボルテックス攪拌を 3 時間行った。それぞれの反応溶液をエーテルと 1 規定塩酸の入った 5 本の試験管にそれぞれ注ぎ抽出分離しエーテル層を減圧濃縮し、十分減圧乾燥した。残渣をそれぞれ無水塩化メチレン 1mL に溶解し、モレキュラーシーブズ 4A 粉末を 86mg ずつ加え、ピリジニウムクロクロメート(86mg, 0.4mmol)をそれぞれに加え室温中 1 時間振とうした。反応液をシリカゲルカラムを用いてエーテルを溶媒として溶出し、そのエーテル溶媒をフロリジルに通した後減圧留去し、(a) 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-DL-バリナール(0.6mg)、(b) 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル- $\alpha$ -メチル-DL-アラニナール(0.2mg)、(c) 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-DL-フェニルアラニナール(0.2mg)、(d) 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-DL-フェニルグリシナール(0.1mg)、及び(e) 1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-DL-ノルバリナール(0.1mg)を得た。

### 実施例 38

実施例 37と同様に処理して以下の化合物を得た。

- (a) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL-ホモアラニナール
- (b) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL-バリナール
- (c) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル- $\alpha$ -メチル-DL-アラニナール
- (d) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL-フェニルアラニナール
- (e) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL-フェニルグリシナール
- (f) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL-ロイシナール
- (g) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL-クロロフェニルアラニナール
- (h) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL- $\beta$ -ケトフェニルアラニナール

## ラニナール

(i) 1-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリル-DL-ノルバリナール

## 実施例 39

(1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルプロモメチルケトン(0.30g, 0.68mmol)のジメチルホルムアミド3.0mL溶液を6個の10mLのバイアルに等量ずつ分注しそれぞれに2, 6-ビストリフルオロメチル安息香酸(31mg, 0.12mmol)、3, 5-ジニトロ安息香酸(25mg, 0.12mmol)、4-メトキシカルボニル安息香酸(22mg, 0.12mmol)、4-クロロ安息香酸(19mg, 0.12mmol)、3, 5-ジクロロ安息香酸(23mg, 0.12mmol)、4-フルオロ安息香酸(17mg, 0.12mmol)、を別個に加えた後フッ化カリウム(25mg, 0.43mmol)をそれぞれに加え、室温にて8時間攪拌した。4mLのエーテルをそれぞれに加え、1mLの飽和重曹水をゆっくり加えよく攪拌しエーテル層を抽出した。減圧濃縮し、(a) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 2, 6-ビストリフルオロメチルベンゾエート、(b) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 3, 5-ジニトロベンゾエート、(c) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 4-メトキシカルボニルベンゾエート、(d) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 4-クロロベンゾエート、(e) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 3, 5-ジクロロベンゾエート、及び(f) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 4-フルオロベンゾエートを得た。

## 実施例 40

実施例 39と同様に処理して以下の化合物を得た。

- (a) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル ピラジンカルボキシレート
- (b) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル フェノキシアセテート
- (c) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 2-クロロ-3-ピリジンカルボキシレート

- (d) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 2,4,6-トリメチルベンゾエート
- (e) (1-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ノルロイシルメチル 3'-フルオロ-4'-ヒドロキシフェニルアセテート

#### 実施例 41

##### 固相法による実施例化合物の合成：

2-クロロトリチルレジンを(1mmol/g, 60g, 60mmol/g)をアルゴン気流下、無水塩化メチレン 600mL に膨潤させたところに無水ピペラジン(25.8g, 0.30mol)の無水塩化メチレン 100mL 溶液を一気に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン(60mL, 0.34mol)を加えて、室温中昼夜振とうした。レジンを濾過し塩化メチレン(500mL)、ジメチルホルムアミド(500mL)、ジイソプロピルアルコール(500mL)、ジメチルホルムアミド(500mL)メタノール(500mL)、エーテル(500mL)、を用い順次洗浄した。減圧下1日乾燥し次の反応に供した。

上記レジン 1.2g(ab.1.2mmol)ずつを8本の12mL フィルターチューブに加えたところに N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニルグリシン(594mg, 2mmol)、N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニルヒドロキシプロリン(706mg, 2mmol)、N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-ロイシン(706mg, 2mmol)、N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル-D-ロイシン(706mg, 2mmol)、N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-フェニルアラニン(774mg, 2mmol)、N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル-D-フェニルアラニン(774mg, 2mmol)、N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-プロリン(674mg, 2mmol)、N- $\alpha$ -9-フルオレニルメトキシカルボニル-D-プロリン(674mg, 2mmol)をそれぞれ別のフィルターチューブに加え、さらにそれぞれにベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノー-ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート(1.04g, 2mmol)のジメチルホルムアミド8mLとジイソプロピルエチルアミン0.88mLを加え、フィルターチューブにプランジャーとキャップをつけて、回転板に装着した後その回転板を回転させて室温中1時間半攪拌した。反応液を吸引濾過しレ

ジンをジメチルホルムアミド 6mL×3 で洗浄した。さらにそれぞれのフィルターチューブに 20%ピペリジンのジメチルホルムアミド溶液 6mL を加え 2 時間回転板を使って回転攪拌した。反応液を吸引濾過しレジンをジメチルホルムアミド 6mL×3 で洗浄した。得られたレジンを 12 等分して 6mL のフィルターチューブに加え計 96 本のフィルターチューブとし、次に 8 種類 12 本ずつのフィルターチューブから 1 本ずつ計 8 本取り出し以下の反応を行った。そのフィルターチューブにジメチルホルムアミド 0.5mL を加えレジンを膨潤させ、それぞれ 1mol/L に調製したベンジルカルボニルオキシ-L-ヒドロキシプロリンのジメチルホルムアミド溶液 0.2mL とベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェートのジメチルホルムアミド溶液 0.2mL を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン 0.08mL を添加しフィルターチューブにブランジャーとキャップをつけて、回転板に装着した後その回転板を回転させて室温中 2 時間攪拌した。反応液を吸引濾過し、それぞれのレジンをジメチルホルムアミド 3mL×3、塩化メチレン 2mL×3、メタノール 3mL×3、エーテル 3mL×3 で洗浄し、1 昼夜減圧乾燥した。それぞれのレジんに 10%トリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液を 2mL ずつ加え、室温中 1 時間半反応させた。反応液吸引濾過によって試験管に収集し減圧下留去し、(a) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリルグリシルピペラジン、(b) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリル-L-ヒドロキシプロリル) ピペラジン、(c) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリル-L-ロイシル) ピペラジン、(d) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリル-D-ロイシル) ピペラジン、(e) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリル-L-フェニルアラニル) ピペラジン、(f) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリル-D-フェニルアラニル) ピペラジン、(g) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリル-L-プロリル) ピペラジン、及び (h) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒドロキシプロリル-D-プロリル) ピペラジンを得た。

#### 実施例 42

実施例 41 と同様に処理して以下の化合物を得た。



- (01) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリルグリシルピペラジン
- (02) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - ヒドロキシプロリル) ピペラジン
- (03) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - ロイシル) ピペラジン
- (04) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - D - ロイシル) ピペラジン
- (05) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - フェニルアラニル) ピペラジン
- (06) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - D - フェニルアラニル) ピペラジン
- (07) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - プロリル) ピペラジン
- (08) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - D - プロリル) ピペラジン
- (09) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリルグリシルピペラジン
- (10) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル - L - ヒドロキシプロリル) ピペラジン
- (11) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル - L - ロイシル) ピペラジン
- (12) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル - D - ロイシル) ピペラジン
- (13) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル - L - フェニルアラニル) ピペラジン
- (14) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル - D - フェニルアラニル) ピペラジン
- (15) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル - L - プロリル) ピペラジン

- (16) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル - D - プロリル) ピペラジン
- (17) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - ヒドロキシプロリル - L - イソロイシル) ピペラジン
- (18) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - ヒドロキシプロリル - (N - ε - アセチル) - L - リジニル]ピペラジン
- (19) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - ヒドロキシプロリル - (N - ε - ベンジルオキシカルボニル) - L - リジニル]ピペラジン
- (20) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - ヒドロキシプロリル - (O - tert - ブチル) - L - スレオニル]ピペラジン
- (21) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - ヒドロキシプロリル - β - (2 - チエニル) - L - アラニル]ピペラジン
- (22) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - ヒドロキシプロリル - N - int - ブトキシカルボニル - L - トリプトファニル) ピペラジン
- (23) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - イソロイシル) ピペラジン
- (24) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - (N - ε - アセチル) - L - リジニル]ピペラジン
- (25) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - (N - ε - ベンジルオキシカルボニル) - L - リジニル]ピペラジン
- (26) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - (O - tert - ブチル) - L - スレオニル]ピペラジン
- (27) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - β - (2 - チエニル) - L - アラニル]ピペラジン
- (28) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - N - int - ブトキシカルボニル - L - トリプトファニル) ピペラジン
- (29) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - シクロヘキシルアラニル) ピペラジン
- (30) 1 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - (O - tert - ブチル) - L - スレオニル]ピペラジン

ル) -L-グルタリル]ピペラジン

(31) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - メチオニル) ピペラジン

(32) 1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - L - プロリル - L - フェニルグリシル) ピペラジン

#### 実施例 43

(1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリル) - L - ノルロイシルプロモメチルケトン(0.33g, 0.66mmol)のエタノール 3.3mL 溶液を 11 本の試験管に等量ずつ分注しそれぞれに 4 - メトキシベンゾチオアミド(10.0mg, 0.06mmol)、4 - イミダゾイルアセトチオアミド塩酸塩(10.3mg, 0.06mmol)、1' - シクロプロピル - 4 - イミダゾイルアセトチオアミド(10.6mg, 0.06mmol)、1 - アザビシクロ - [3, 3, 1] - 4 - オクチルチオアミド(11.8mg, 0.06mmol)、4 - ジメチルアミノベンゾチオアミド塩酸塩(13.0mg, 0.06mmol)、4 - ベンジル - 1 - ピラジニルチオアミド(14.1mg, 0.06mmol)、4 - ピロリジニルベンゾチオアミド塩酸塩(14.6mg, 0.06mmol)、4 - チエチルアミノベンズチオアミド塩酸塩(14.7mg, 0.06mmol)、 $\alpha$  - シクロプロピルベンジルチオウレア(14.9mg, 0.06mmol)、1 - ベンジル - 3 - ピロリジニルチオアミド塩酸塩(15.6mg, 0.06mmol)、4 - ジプロピルアミノベンゾチオアミド塩酸塩(16.6mg, 0.06mmol)、を別個に加え 80°C 還流した。溶媒を減圧留去し、(a) N - {1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾ - 4 - イル]} - 1 - ペンチル 1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリンアミド、(b) N - {1 - [2 - (4 - イミダゾイル) メチルチアゾ - 4 - イル]} - 1 - ペンチル 1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリンアミド、(c) N - 1 - {2 - [(1 - シクロヘキシル) - 4 - イミダゾイル]メチルチアゾ - 4 - イル]} - 1 - ペンチル 1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリンアミド、(d) N - {1 - [2 - (1 - アザビシクロ - [3, 3, 1] - 4 - オクチル) チアゾ - 4 - イル]} - 1 - ペンチル 1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリンアミド、(e) N - 1 - {2 - [(4 - ジメチルアミノフェニル) チアゾ - 4 - イル]} - 1 - ペンチル 1 - ベンジルオキシカルボニルグリシル - L - プロリンアミド、(f) N - 1 - {2 - [1 - (4 - ベンジルピペラジニル) チアゾ - 4 - イル]} - 1

ーペンチル 1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリンアミド、(g) N-1-{2-[(4-ピロリジニルフェニル)チアゾ-4-イル]}-1-ペンチル 1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリンアミド、(h) N-1-{2-[(4-ジエチルアミノフェニル)チアゾ-4-イル]}-1-ペンチル 1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリンアミド、(i) N-1-{2-[(シクロプロピルフェニルメチル)アミノチアゾ-4-イル]}-1-ペンチル 1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリンアミド、(j) N-1-{2-[(1-ベンジルピロリジン-3-イル)チアゾ-4-イル]}-1-ペンチル 1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリンアミド、及び(k) N-1-{2-[(4-ジプロピルアミノフェニル)チアゾ-4-イル]}-1-ペンチル 1-ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリンアミドを得た。

前記参考例化合物の構造式と物理化学的性状を表6～7に、実施例化合物の構造式と物理化学的性状を表8～11にそれぞれ示す。

表中の記号は以下の意味を有する。アミノ酸残基の3文字の略号は前出の通り。

Ref : 参考例番号

Ex. : 実施例番号

mp. : 融点

$^1\text{H-NMR}$  : 核磁気共鳴スペクトル

TMS : TMS内部標準

Anal. : 元素分析値

calcd. : 計算値

found : 実験値

$m/Z$  : 質量分析値 ( $m/Z$ )

$m/e$  : 質量分析値 ( $m/e$ )

FAB : FAB法

APCI : APCI法

Str. : 構造式

Ph : フェニル基

Bn : ベンジル基

*i*-Bu : イソブチル基

1-pipe : ピペラジニル基

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

Z : ベンジルオキシカルボニル基

Py-3-yl : 3-ピリジニル基

Mes : メシチル基 (2, 4, 6-トリメチルフェニル基)

Ac : アセチル基

Bu : ブチル基

Me : メチル基

Et : エチル基

Pyra-2-yl : ピラジニル基

2, 6- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_3$  : 2, 6-ビストリフルオロメチルフェニル基

2, 6- $\text{Cl-C}_6\text{H}_3$  : 2, 6-ジクロロフェニル基

2, 4, 6- $\text{Cl-C}_6\text{H}_2$  : 2, 4, 6-トリクロロフェニル基

3, 5- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_3$  : 3, 5-ジニトロフェニル基

3, 5- $\text{Cl-C}_6\text{H}_3$  : 3, 5-ジクロロフェニル基

3-F-4-OH- $\text{C}_6\text{H}_3$  : 3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基

HPLC : 液体クロマトスペクトル (装置 : 日立製 L-7100型ポンプ、L-7200型オートサンプラー、L-7400UV検出器、D-7500型クロマトデータ処理装置)

HPLCMS : 液体クロマトマススペクトル (装置 : Thermo Quest社製 TSQ7000)

#a : 流出条件 a (カラム : メルク社製 LiChrospher 100 RP-18 (4.0mm×25mm, 5  $\mu$ m)、溶媒 : フィッシャー製 HPLC grade MeOH(A452J-4)と蒸留水(W5J-4)、関東化学製トリフルオロ酢酸(特級 Cat. No. 40578-00))、流出条件 : 5mmolトリフルオロ酢酸のMeOH溶液 : 5mmolトリフルオロ酢酸の蒸留水溶液=5:95~100:0のグラジエントをかけて1mL/min 15分間、100:0で3分間流出、検出 : 254nm。)

#b: 流出条件 b (カラム: ワイエムシー社製 A-302 S-5 ODS column(4.6mm×150mm, 5 $\mu$ m)、溶媒: フィシャー製 HPLC grade MeOH (A452J-4)と蒸留水(W5J-4)を用い、0.5%トリフルオロ酢酸のMeOH溶液:0.5%トリフルオロ酢酸の蒸留水溶液=20:80~100:0のグラジエントをかけて0.8mL/min)15分間、100:0を15分間流出、検出: 254nm。)

#c: 流出条件 c (カラム: ワイエムシー社製 A-302 S-5 ODS column(4.6mm×150mm, 5 $\mu$ m)、溶媒: フィシャー製 HPLC grade MeOH (A452J-4)と蒸留水(W5J-4)を用い、5mmolトリフルオロ酢酸のMeOH溶液: 5mmolトリフルオロ酢酸の蒸留水溶液=5:95~100:0のグラジエントをかけて1mL/min 20分間流出、検出: 220nm。)

#d: 流出条件 d (カラム: ワイエムシー社製 A-302 S-5 ODS column(4.6mm×150mm, 5 $\mu$ m)、溶媒: フィシャー製 HPLC grade MeOH (A452J-4)と蒸留水(W5J-4)を用い、5mmolトリフルオロ酢酸のMeOH溶液: 5mmolトリフルオロ酢酸の蒸留水溶液=10:90~60:40のグラジエントをかけて1mL/min 20分間流出、検出: 220nm。)

#e: 流出条件 e (カラム: ワイエムシー社製 A-302 S-5 ODS column(4.6mm×150mm, 5 $\mu$ m)、溶媒: フィシャー製 HPLC grade MeOH (A452J-4)と蒸留水(W5J-4)を用い、5mmolトリフルオロ酢酸のMeOH溶液: 5mmolトリフルオロ酢酸の蒸留水溶液=5:95~100:0のグラジエントをかけて1mL/min 15分間流出、検出: 220nm。)

#f: 流出条件 f (カラム: ワイエムシー社製 A-302 S-5 ODS column(4.6mm×150mm, 5mm)、溶媒: フィシャー製 HPLC grade MeOH (A452J-4)と蒸留水(W5J-4)を用い、5mmolトリフルオロ酢酸のMeOH溶液: 5mmolトリフルオロ酢酸の蒸留水溶液=50:50~80:20のグラジエントをかけて1mL/min 25分間流出、検出: 220nm。)

ret. time: リテンションタイム(retention time)

p-Cl-DL-Phe: DL-p-クロロフェニルアラニル基

$\beta$ -(=O)-DL-Phe: DL- $\beta$ -ケトフェニルアラニル基

L-Lys-N- $\epsilon$ -Ac: (N- $\epsilon$ -アセチル) -L-リジニル基

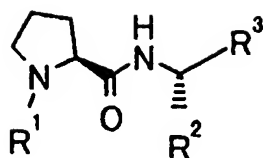
L-Lys-N- $\epsilon$ -Z: (N- $\epsilon$ -ベンジルオキシカルボニル) -L-リジニル基

L-Thr(O-Bu-t): (O-tert-ブチル) -L-スレオニル基

L-Trp-N-Boc: (N-tert-ブトキシカルボニル) -L-トリプトファニル基

L-Glu(O-Bu-t) : (O-tert-ブチル) -L-グルタリル基

表 6








Rf.	R¹	R²	R³	
1	Z	Bn	CH <sub>2</sub> OH	m p . : 1 3 4 - 1 3 5 °C
2	Z	<i>i</i> -Bu	CONMe(OMe)	m / Z : 4 0 6 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
3	Z	<i>i</i> -Bu	CH <sub>2</sub> OH	m / Z : 3 4 9 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
4	Z	<i>i</i> -Bu	CONH <sub>2</sub>	m / Z : 3 6 2 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
5	Z	<i>i</i> -Bu	CON  NBoc	m / Z : 5 3 1 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
6	PhCO-	<i>i</i> -Bu	CH <sub>2</sub> OH	m / Z : 3 1 9 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
7	PhCO-	<i>i</i> -Bu	CON  NBoc	m / Z : 5 0 1 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
8	H	<i>i</i> -Bu	CH <sub>2</sub> OH	m / Z : 2 1 5 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
9	H	<i>i</i> -Bu	CON  NBoc	m p . : 1 4 6 - 1 4 7 °C
10	PhSO <sub>2</sub> -	<i>i</i> -Bu	CON  NBoc	m / Z : 5 3 7 (FAB, M <sup>+</sup> + 1)
11	PhNHCO-	<i>i</i> -Bu	CON  NBoc	m p . : 1 7 4 - 1 7 5 °C

表 7

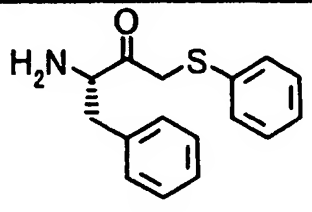
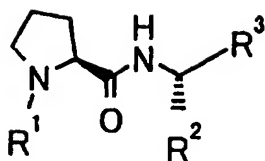





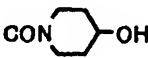
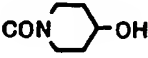
Rf.	Str.	
12	 • HCl	m / Z : 2 7 2 (FAB, M <sup>+</sup> - C 1)


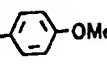
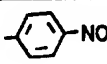


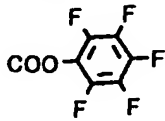

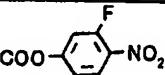
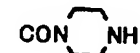

表 8







Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
6	Z	Bn	CON 	m/Z : 450(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ: 1.60-1.74(7H,m), 2.01-2.12(1H,m), 2.71-2.96(3H,m), 3.16-3.45(5H,m), 4.20-4.26(1H,m), 4.63(1H,dd), 4.95(1H,dd), 5.06(1H,dd), 7.15-7.38(10H,m), 8.20(1H,d)
7	Z	Bn	CON 	m/Z : 464(FAB, M <sup>+</sup> +1) Anal. C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> C(%) H(%) N(%) calcd. 69.96 7.18 9.06 found 69.87 7.25 9.00
8	Z	Bn	CON  NMe	m/Z : 479(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ: 1.65-1.75(3H,m), 1.86-1.92(1H,m), 1.98-2.18(7H,m), 2.67-2.97(2H,m), 3.26-3.44(6H,m), 4.19-4.26(1H,m), 4.88-5.11(3H,m), 7.14-7.38(10H,m), 8.29(1H,dd)
9	Z	Bn	CON 	m/Z : 466(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ: 1.65-1.74(3H,m), 1.96-2.12(1H,m), 2.67-2.98(2H,m), 3.10-3.44(10H,m), 4.17-4.26(1H,m), 4.88-5.11(3H,m), 7.16-7.38(10H,m), 8.32(1H,dd)
10	Z	Bn	CON 	m/Z : 436(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ: 1.69-1.73(3H,m), 1.80-2.20(3H,m), 2.72-2.89(2H,m), 3.32-3.42(3H,m), 3.62-4.11(3H,m), 4.17-4.25(1H,m), 4.38(1H,dd)

				4.96(1H,dd), 5.06(1H,dd), 7.15-7.38(10H,m), 8.22(1H,m)
11	Z	Bn		m/Z : 480(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.90-1.80(7H,m), 2.08(1H,brs), 2.64-3.14(4H,m), 3.28-3.46(2H,m), 3.52-3.66(2H,m), 3.75-3.88(1H,m), 4.17-4.27(1H,m), 4.68(1H,dt), 4.88-5.12(3H,m), 7.13-7.38(10H,m), 8.17-8.36(1H,m)
12	PhCO-	<i>i</i> -Bu		m/Z : 416(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.72-0.90(6H,m), 1.10-1.52(4H,m), 1.60-1.90(6H,m), 2.14-2.21(1H,m), 2.80-3.30(2H,m), 3.35-3.95(5H,m), 4.44-4.61(1H,m), 4.72-4.80(2H,m), 7.29-7.52(5H,m), 7.97-8.16(1H,m)
13	Z	Bn	COCH <sub>2</sub> SPh	m/Z : 503(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:1.50-1.90(3H,m), 1.94-2.05(1H,m), 2.76-2.87(1H,m), 3.06-3.15(1H,m), 3.35-3.44(2H,m), 3.91-4.26(3H,m), 4.55-4.76(1H,m), 4.95-5.11(2H,m), 7.17-7.43(15H,m), 8.48(1H,t)
14	Z	Bn	CHO	m/Z : 381(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) δ:1.50-2.25(4H,m), 2.70-3.16(2H,m), 3.37-3.52(2H,m), 4.10-4.62(2H,m), 5.09-5.14(2H,m), 7.09-7.37(10H,m), 9.41-9.60(1H,m)
15	Z	<i>i</i> -Bu	CHO	m/Z : 347(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) δ:0.87-1.02(6H,m), 1.41-2.49(7H,m), 3.38-3.66(2H,m), 4.22-4.58(1H,m), 5.00-5.32(3H,m), 7.23(6H,m), 9.39-9.53(1H,m)
16	PhCO-	<i>i</i> -Bu	CHO	m/Z : 317(FAB, M <sup>+</sup> +1)

				<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) $\delta$ : 0.88-1.00(6H,m), 1.45-1.52(1H,m), 1.66-1.78(2H,m), 1.84-1.87(1H,m), 2.03-2.12(2H,m), 2.47-2.53(1H,m), 3.45-3.58(2H,m), 4.41-4.47(1H,m), 4.85-4.88(1H,dd), 7.40-7.50(6H,m), 9.58(1H,s)
17	Z	Bn		$m/z$ : 425(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) $\delta$ : 1.50-2.25(4H, m), 2.63-2.97(2H,m), 3.20-3.47(2H,m), 3.70-4.05(4H,m), 4.29(1H,brs), 4.40-4.55(1H,m), 4.70-5.02(1H,m), 5.16(2H,brs), 7.15-7.35(10H,m)
18	Z	Bn	CH=CHCO-OEt	$m/z$ : 451(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) $\delta$ : 1.24-1.32(3H,m), 1.77-2.29(4H,m), 2.60-3.02(2H,m), 3.20-3.58(2H,m), 4.11-4.21(2H,m), 4.30(1H,brs), 4.80-4.97(1H,m), 5.14(2H,brs), 5.73-6.02(1H,m), 7.06-7.10(1H,m), 7.20-7.52(11H, m)
19	Z	Bn	COO-  -OMe	$m/z$ : 503(FAB, M <sup>+</sup> +1) Anal. C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> C(%) H(%) N(%) calcd. 69.31 6.02 5.57 found 69.04 6.25 5.67
20	Z	Bn	COOPh	$m/z$ : 503(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) $\delta$ : 1.50-2.25(4H,m), 2.67-3.51(4H,m), 4.17-4.27(1H,m), 4.47-4.55(1H,m), 4.82-5.18(2H,m), 7.16-7.42(15H,m), 8.10-8.24(1H,m)
21	Z	<i>i</i> -Bu	COO-  -NO <sub>2</sub>	$m/z$ : 484(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) $\delta$ : 0.81-0.97(6H,m), 1.64-1.86(6H,m), 2.12-2.24(1H,m), 3.38-3.61(2H,m), 4.26-4.34(1H,m), 4.24-4.57(1H,m), 4.88-

				5.19(2H,m), 7.22-7.42(7H,m), 8.24-8.33(2H,m), 8.54-8.62(1H,m)
22	Z	Bn		m/Z : 563(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:1.65-1.85(3H,m), 1.99-2.15(1H,m), 2.81-3.50(4H,m), 4.20-4.27(1H,m), 4.83-5.13(3H,m), 7.09-7.37(10H,m), 8.69-8.79(1H,m)
23	Z	Bn		m/Z : 518(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:1.65-1.85(3H,m), 2.02-2.14(1H,m), 3.03-3.50(4H,m), 4.22-4.30(1H,m), 4.60-4.72(1H,m), 4.81-5.14(2H,m), 7.14-7.38(12H,m), 8.28(2H, dt), 8.70(1H,dd)
24	Z	<i>i</i> -Bu		m/Z : 502(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.80-0.96(6H,m), 1.61-1.92(6H,m), 2.12-2.24(1H,m), 3.35-3.50(2H,m), 4.26-4.34(1H,m), 4.42-4.50(1H,m), 4.87-5.15(2H,m), 7.17-7.37(6H,m), 7.44-7.52(1H,m), 8.23-8.28(1H,dt), 8.61-8.64(1H,dt)
25	Z	<i>i</i> -Bu		m/Z : 431(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.74(3H,t), 0.86(3H,dd), 1.27-1.65(3H,m), 1.74-1.84(3H,m), 2.02-2.18(1H,m), 2.57-2.70(4H,m), 3.28-3.48(6H,m), 4.21-4.34(1H,m), 4.63-4.76(1H,m), 4.90-5.08(2H,m), 7.28-7.37(5H,m), 8.11-8.22(1H,m)
26	PhCO-	<i>i</i> -Bu		m/Z : 401(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) δ:0.89(3H,d), 0.97(3H,d), 1.43-2.30(7H,m), 2.80-2.95(4H,m), 3.44-3.66(6H,m), 4.71(1H,dd), 4.93-5.01(1H,m), 7.17(1H,d),

				7.38-7.55(5H,m)
27	PhNH CO-	<i>i</i> -Bu	CON 	m/Z : 416(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) δ:0.91(3H,d), 0.96(3H,d), 1.43-1.74(3H,m), 2.00-2.27(4H,m), 2.82-2.96(4H,m), 3.42- 3.69(6H,m), 4.44(1H,dd), 4.88(1H,dt), 6.93(1H,brs), 7.02(1H,t), 7.11(1H,d), 7.27(2H,t), 7.44(2H,m)
28	PhSO <sub>2</sub> -	<i>i</i> -Bu	CON 	m/Z : 437(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) δ:0.92(3H,d), 0.98(3H,d), 1.50-1.84(6H,m), 2.11-2.17(1H,m), 2.81-2.97(4H,m), 3.20- 3.27(1H,m), 3.43-3.61(4H,m), 3.68- 3.74(1H,m), 4.13(1H,dd), 4.92-4.98(1H,m), 7.42(1H,d), 7.53-7.57(2H,m), 7.61- 7.66(1H,m), 7.87-7.90(2H,m)
29	Z	<i>i</i> -Bu	CN	m/Z : 344(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.80(3H,d), 0.88(3H,d), 1.51-1.60(2H,m), 1.63-1.69(1H,m), 1.75-1.87(3H,m), 2.09- 2.25(1H,m), 3.34-3.49(2H,m), 4.14- 4.24(1H,m), 4.68-4.77(1H,m), 4.97- 5.11(2H,m), 7.27-7.38(5H,m), 8.70- 8.79(1H,dd)
30	Z	<i>i</i> -Bu	CO- 	m/Z:430(FAB,M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ,TMS) δ:0.80-0.96(6H,m), 1.46-1.86(6H,m), 2.04-2.2 4(1H,m), 3.29-3.46(2H,m), 4.24-4.37(1H, m), 4.92-5.10(2H,m), 5.39-5.56(1H,m), 7.2 1-7.40(5H,m), 8.20(1H,d), 8.25(1H,d), 8.33 -8.48(1H,m)
31	Z	<i>i</i> -Bu	CO- 	m/Z : 480(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.87(3H,dd), 0.97(3H,dd), 1.55-1.85(6H,m), 2.07-2.23(1H,m), 3.30-3.45(2H,m), 4.27-

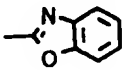
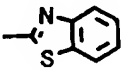
				4.37(1H,m), 5.62(1H,m), 7.71(2H,m), 8.58(1H,dd)	4.94-5.09(2H,m), 7.25-7.38(5H,m), 8.23-8.29(2H,m)	5.49- 7.64- 8.52-
32	Z	<i>i</i> -Bu		m/Z:436(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.78-0.98(6H,m), 1.50-1.95(6H,m), 2.05- 2.25(1H,m), 3.29-3.50(2H,m), 4.22- 4.35(1H,m), 4.84-5.24(3H,m), 7.10- 7.75(9H,m), 8.58-8.72(1H,m)		
33	Z	<i>i</i> -Bu		m/Z:452(FAB, M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , TMS) δ:0.76-1.00(6H,m), 1.45-2.00(6H,m), 2.10- 2.31(1H,m), 3.35-3.52(2H,m), 4.26- 4.44(1H,m), 4.90-5.28(3H,m), 7.26- 7.52(7H,m), 7.92-8.09(2H,m), 8.80- 8.88(1H,m)		

表 9

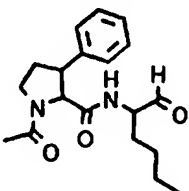
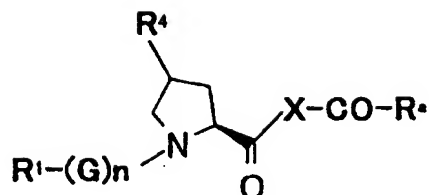
Ex.	Str.	
34		m/Z : 331(FAB, M <sup>+</sup> +1)

表 10



Ex.	R <sup>1</sup> -(G) <sub>n</sub> -	R <sup>4</sup>	-X-CO-	R <sup>2</sup> -	
35(a)	Z-Gly	H	L-Nle	H	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) $\delta$ : 0.88(3H,t), 1.30-1.32(4H,m), 1.55-1.63(1H,m), 1.83-1.97(2H,m), 2.04(1H,br), 2.10-2.17(1H,m), 2.36-2.38(1H,m), 3.39-3.45(1H,m), 3.56(1H,m), 3.97-4.07(2H,brs), 4.32-4.42(1H,m), 4.61-4.64(1H,m), 5.11(2H,s), 5.69(1H,br), 7.21(1H,d), 7.31-7.36(5H,m), 9.53(1H,d) m/e 404 (FAB)
35(b)	Z	H	L-Nle	H	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> , TMS) $\delta$ : 0.87(3H,t), 1.23-1.28(4H,m), 1.80-2.35(6H,m), 3.55(2H,brm), 4.30-4.42(2H,m), 5.17(2H,s), 6.39(1H,br), 7.34(5H,m), 9.57(1H,s) m/e 348 (APCI)
36(a)	Z-Gly	H	L-Nle	2,6-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -COOCH <sub>2</sub> -	m/e 674 (FAB) HPLC #a ret.time:12.04min
36(b)	Z-Gly	H	L-Nle	2,6-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -COOCH <sub>2</sub> -	m/e 606,607,608,609 (FAB) HPLC #a ret.time:12.49min
36(c)	Z-Gly	H	L-Nle	Ph(OMe)CHCOOCH <sub>2</sub> -	m/e 582 (FAB) HPLC #a ret.time:13.10min
36(d)	Z-Gly	H	L-Nle	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> -	m/e 580 (FAB) HPLC #a ret.time:11.87min

36(e)	Z	H	L-Nle	2,6-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C OOCH <sub>2</sub> -	m/e 549 (FAB)
36(f)	Z	H	L-Nle	2,4,6-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -COOCH <sub>2</sub> -	m/e 585 (FAB)
37(a)	Z	H	DL-Val	H	m/e 333 (APCI)
37(b)	Z	H	Aib	H	m/e 319 (APCI)
37(c)	Z	H	DL-Phe	H	m/e 381 (APCI)
37(d)	Z	H	DL-Phg	H	m/e 367 (APCI)
37(e)	Z	H	DL-Nva	H	m/e 333 (APCI)
38(a)	Boc	H	Abu	H	m/e 285 (APCI)
38(b)	Boc	H	DL-Val	H	m/e 299 (APCI)
38(c)	Boc	H	DL-Aib	H	m/e 285 (APCI)
38(d)	Boc	H	DL-Phe	H	m/e 347 (APCI)
38(e)	Boc	H	DL-Phg	H	m/e 333 (APCI)
38(f)	Boc	H	DL-Leu	H	m/e 313 (APCI)
38(g)	Boc	H	p-Cl-DL-Phe	H	m/e 381 (APCI)
	Boc	H	$\beta$ -(=O)-DL-Phe	H	m/e 361 (APCI)
38(h)	Boc	H	DL-Nva	H	m/e 299 (APCI)
39(a)	Z	H	L-Nle	2,6-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - COOCH <sub>2</sub> -	m/e 617,639(M+Na) (FAB) HPLC #a ret.time:12.08min
39(b)	Z	H	L-Nle	3,5-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - COOCH <sub>2</sub> -	m/e 571(M+Na) (FAB) HPLC #a ret.time:11.82min
39(c)	Z	H	L-Nle	4-MeOOC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -COOCH <sub>2</sub> -	m/e 539,561(M+Na) (FAB) HPLC #a ret.time:12.44min
39(d)	Z	H	L-Nle	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO OCH <sub>2</sub> -	m/e 515 (FAB) HPLC #a ret.time:11.84min



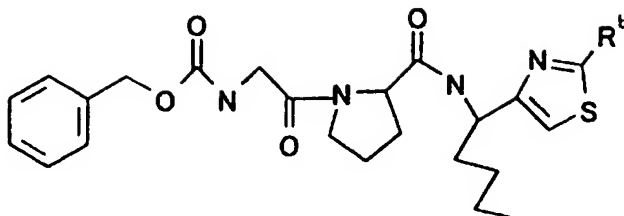
39(e)	Z	H	L-Nle	3,5-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -C OOCH <sub>2</sub> -	m/e 549(Cl=35,Cl=35),551(Cl=35 ,Cl=37) (FAB) HPLC #a ret.time:13.04min
39(f)	Z	H	L-Nle	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO OCH <sub>2</sub> -	m/e 499,521(M+Na) (FAB) HPLC #a ret.time:11.54min
40(a)	Z	H	L-Nle	Pyra-2-yl-COO CH <sub>2</sub> -	m/e 483 (APCI) HPLCMS #b ret.time:13.20min
40(b)	Z	H	L-Nle	PhOCH <sub>2</sub> COO CH <sub>2</sub> -	m/e 511 (APCI) HPLCMS #b ret.time:15.25min
40(c)	Z	H	L-Nle	2-Cl-Py-3-yl- COOCH <sub>2</sub> -	m/e 516 (APCI) HPLCMS #b ret.time:14.20min
40(d)	Z	H	L-Nle	Mes-COO- CH <sub>2</sub> -	m/e 523 (APCI) HPLCMS #b ret.time:17.00min
40(e)	Z	H	L-Nle	3-F-4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -COOCH <sub>2</sub> -	m/e 529 (APCI) HPLCMS #b ret.time:14.40min
41(a)	Z	OH	Gly	1-Pipe	m/Z 391 (APCI) HPLCMS #c ret.time:7.20min
41(b)	Z	OH	L-Hyp	1-Pipe	m/Z 447 (APCI) HPLCMS #c ret.time:8.25min
41(c)	Z	OH	L-Leu	1-Pipe	m/Z 447 (APCI) HPLCMS #e ret.time:10.00min
41(d)	Z	OH	D-Leu	1-Pipe	m/Z 447 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.30min
41(e)	Z	OH	L-Phe	1-Pipe	m/Z 481 (APCI) HPLCMS #e ret.time:9.40min
41(f)	Z	OH	D-Phe	1-Pipe	m/Z 481 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.45min

41(g)	Z	OH	L-Pro	1-Pipe	m/Z 431 (APCI) HPLCMS #c ret.time:8.55min
41(h)	Z	OH	D-Pro	1-Pipe	m/Z 431 (APCI) HPLCMS #c ret.time:8.55min
42(01)	Z	H	Gly	1-Pipe	m/Z 375 (APCI) HPLCMS #c ret.time:10.55min
42(02)	Z	H	L-Hyp	1-Pipe	m/Z 431 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.00min
42(03)	Z	H	L-Leu	1-Pipe	m/Z 431 (APCI) HPLCMS #c ret.time:12.75min
42(04)	Z	H	D-Leu	1-Pipe	m/Z 431 (APCI) HPLCMS #d ret.time:12.75min
42(05)	Z	H	L-Phe	1-Pipe	m/Z 465 (APCI) HPLCMS #d ret.time:12.80min
42(06)	Z	H	D-Phe	1-Pipe	m/Z 465 (APCI) HPLCMS #d ret.time:12.85min
42(07)	Z	H	L-Pro	1-Pipe	m/Z 415 (APCI) HPLCMS #d ret.time:11.45min
42(08)	Z	H	D-Pro	1-Pipe	m/Z 415 (APCI) HPLCMS #d ret.time:11.40min
42(09)	Z-Gly	H	Gly	1-Pipe	m/Z 432 (APCI) HPLCMS #d ret.time:10.20min
42(10)	Z-Gly	H	L-Hyp	1-Pipe	m/Z 488 (APCI) HPLCMS #d ret.time:10.25min
42(11)	Z-Gly	H	L-Leu	1-Pipe	m/Z 488 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.75min
42(12)	Z-Gly	H	D-Leu	1-Pipe	m/Z 488 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.80min

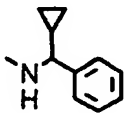
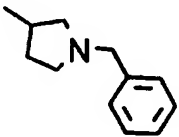
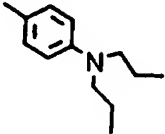
42(13)	Z-Gly	H	L-Phe	1-Pipe	m/Z 522 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.85min
42(14)	Z-Gly	H	D-Phe	1-Pipe	m/Z 522 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.85min
42(15)	Z-Gly	H	L-Pro	1-Pipe	m/Z 472 (APCI) HPLCMS #c ret.time:9.35min
42(16)	Z-Gly	H	D-Pro	1-Pipe	m/Z 472 (APCI) HPLCMS #d ret.time:11.00min
42(17)	Z	OH	L-Ile	1-Pipe	m/Z 447 HPLCMS #d ret.time:11.70min
42(18)	Z	OH	L-Lys-N-ε-Ac	1-Pipe	m/Z 504 HPLCMS #d ret.time:9.20min
42(19)	Z	OH	L-Lys-N-ε-Z	1-Pipe	m/Z 596 HPLCMS #d ret.time:13.10min
42(20)	Z	OH	L-Thr(O-Bu-t)	1-Pipe	m/Z 491 HPLCMS #c ret.time:9.85min
42(21)	Z	OH	L-Thi	1-Pipe	m/Z 487 HPLCMS #d ret.time:11.50min
42(22)	Z	OH	L-Trp-N-Boc	1-Pipe	m/Z 620 HPLCMS #f ret.time:20.50min
42(23)	Z	H	L-Ile	1-Pipe	m/Z 431 (APCI) HPLCMS #d ret.time:12.75min
42(24)	Z	H	L-Lys-N-ε-Ac	1-Pipe	m/Z 488 (APCI) HPLCMS #d ret.time:13.85min
42(25)	Z	H	L-Lys-N-ε-Z	1-Pipe	m/Z 580 (APCI) HPLCMS #d ret.time:13.80min
42(26)	Z	H	L-Thr(O-Bu-t)	1-Pipe	m/Z 475 (APCI) HPLCMS #c ret.time:10.40min

42(27)	Z	H	L-Thi	1-Pipe	m/Z 471 (APCI) HPLCMS #c ret.time:12.50min
42(28)	Z	H	L-Trp-N-Boc	1-Pipe	m/Z 604 (APCI) HPLCMS #d ret.time:15.50min
42(29)	Z	H	L-Cha	1-Pipe	m/Z 471 (APCI)
42(30)	Z	H	L-Glu(-O-Bu-t)	1-Pipe	m/Z 517 (APCI)
42(31)	Z	H	L-Met	1-Pipe	m/Z 449 (APCI)
42(32)	Z	H	L-Phg	1-Pipe	m/Z 451 (APCI)

表 1 1

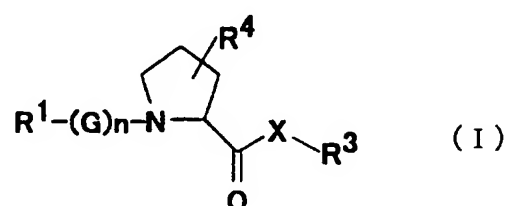


Ex.	R <sup>b</sup>	
43(a)		m/e 565(APCI) HPLC #a ret. time:8.32min
43(b)		m/e 539(APCI) HPLC #a ret. time:9.16min
43(c)		m/e 579(APCI) HPLC #a ret. time:11.97min
43(d)		m/e 582(APCI) HPLC #a ret. time:12.72min
43(e)		m/e 578(APCI) HPLC #a ret. time:9.55min
43(f)		m/e 633(APCI) HPLC #a ret. time:13.74min
43(g)		m/e 604(APCI) HPLC #a ret. time:11.82min
43(h)		m/e 606(APCI) HPLC #a ret. time:13.24min

43(i)		m/e 646(APCI) HPLC #a ret. time:10.16min
43(j)		m/e 618(APCI) HPLC #a ret. time:13.79min
43(k)		m/e 634(APCI) HPLC #a ret. time:12.76min

## 請 求 の 範 囲

1. 選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物と製薬学的に許容される担体とからなる骨吸収阻害剤。
2. 選択的カテプシンK阻害作用を有する化合物が下記一般式 (I) で示されるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である請求の範囲 1 記載の骨吸収阻害剤。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

X : 側鎖が保護されていてもよいアミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分、

R¹ : アミノ基の保護基、

G : グリシン残基、

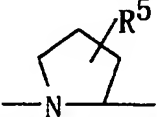
n : 0 又は 1、

R³ : システインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基、

R⁴ : 水素原子、水酸基又はフェニル基。)

3. Xが側鎖が保護されていてもよいα-アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分である請求の範囲 2 記載の骨吸収阻害剤。
4. Xが式-NH-CHR²- (式中、R²は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、イミダゾール-4-イル-低級アルキル基又はインドール-3-イル-低級アルキル基であり、当該アルキル基及び低級アルケニル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカ

ルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、また、アリール基及びアラルキル基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。また、 $R^2$ の上記の基が、酸素、硫黄若しくは窒素原子を含む官能基を有する場合はこれらの官能基が保護されていてもよい。）、

又は式  (式中、 $R^5$ は水素原子、水酸基又はフェニル基を示す。)で示される基である請求の範囲3記載の骨吸収阻害剤。

5.  $R^3$ のシステインプロテアーゼのSH基の活性を阻害する基が、アルデヒド基；シアノ基；式 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)CF_2CF_3$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-C(=O)CH_2OCH_2CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-SO_2F$ 、若しくは $-BY^1Y^2$ （式中、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は同一又は異なって、水酸基、フルオロ基、低級アルコキシ基又は低級アルキル基でモノ若しくはジ-置換されていてもよいアミノ基を示す。）で示される基；低級アルコキシカルボニルエチル基；置換基を有していてもよいアリールオキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールチオメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよいアラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基；置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基；ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基；ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル

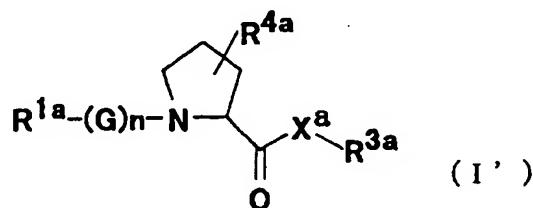


基；1，3-ジオキサニル基；又はベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基である請求の範囲2記載の骨吸収阻害剤。

6.  $R^1$ のアミノ基の保護基が、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブチル基、フェニルカルバモイル基、又はフェニルスルホニル基である請求の範囲2記載の骨吸収阻害剤。

7.  $n = 0$ である請求項2記載の骨吸収阻害剤。

8. 下記一般式(I')で示されるプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

$X^a$  : 側鎖が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分、

$R^{1a}$  : アミノ基の保護基、

G : グリシン残基、

$n$  : 0又は1、

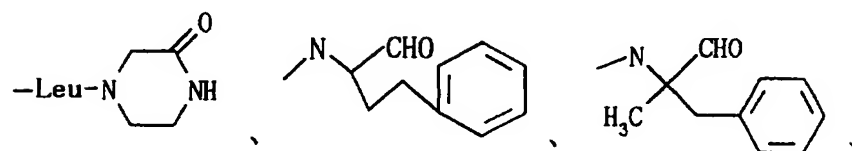
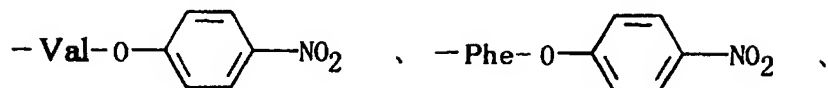
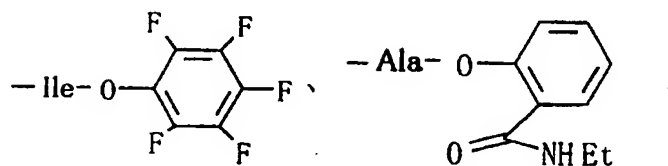
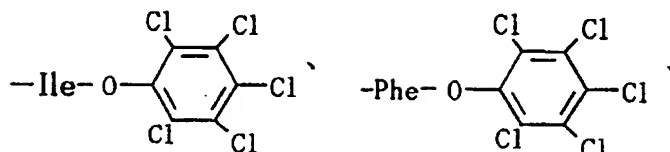
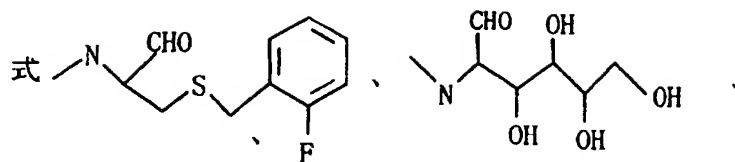
$R^{3a}$  : (1) アルデヒド基；(2) シアノ基；(3) 式 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)CF_2CF_3$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-C(=O)CH_2OCH_2CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-SO_2F$ 、若しくは $-BY^1Y^2$  (式中、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は同一又は異なって水酸基、フルオロ基、低級アルコキシ基又は低級アルキル基でモノ若しくはジ置換されていてもよいアミノ基を示す。)で示される基；(4) 低級アルコキシカルボニルエテニル基；(5) 置換基を有していてもよいアリールオキシメチルカルボニルオキシメチ

ルカルボニル基；(6) 置換基を有していてもよいアリールチオメチルカルボニル基；(7) 置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基；(8) 置換基を有していてもよいアラキルカルボニルオキシメチルカルボニル基；(9) 置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基；(10) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基；(11) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基；(12) 1, 3-ジオキサニル基；又は(13) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基、

$R^{4a}$ ：水素原子、水酸基又はフェニル基。

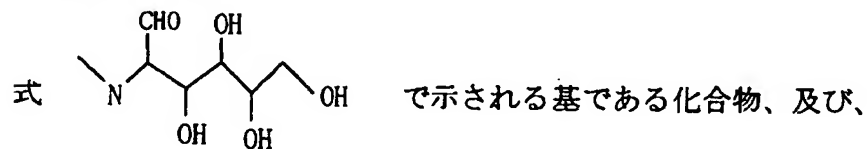
ただし、以下の化合物を除く。

- (1)  $R^{1a} - (G)_n -$  がベンジルオキシカルボニル基であり、かつ  $R^{4a}$  が水素原子のとき、 $-X^a - R^{3a}$  が、



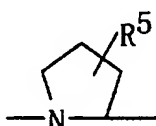
—Val—H、—Met—H、—Lys—H、—Arg—H、又は  
—Phe—Hで示される基である化合物、

(2)  $R^{1a} - (G)_n -$ がベンジルオキシカルボニル基であり、かつ  $R^{4a}$  が水酸基のとき、 $-X^a - R^{3a}$ が、



(3)  $R^{1a} - (G)_n -$ がベンゾイル基であり、かつ  $R^{4a}$ が水素原子のとき、 $-X^a - R^{3a}$ は、式—Arg—H、又は—Arg(COOCH<sub>2</sub>Ph)—Hで示される基である化合物。)

9.  $X^a$  が式  $-NH-CHR^2-$  (式中、 $R^2$  は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、イミダゾール-4-イル-低級アルキル基又はインドール-3-イル-低級アルキル基であり、当該アルキル基及び低級アルケニル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、また、アリール基及びアラルキル基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、アルキルチオ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、グアニジノ基及びニトログアニジノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。また、 $R^2$  の上記の基が、酸素、硫黄若しくは窒素原子を含む官能基を有する場合はこれらの官能基が保護され

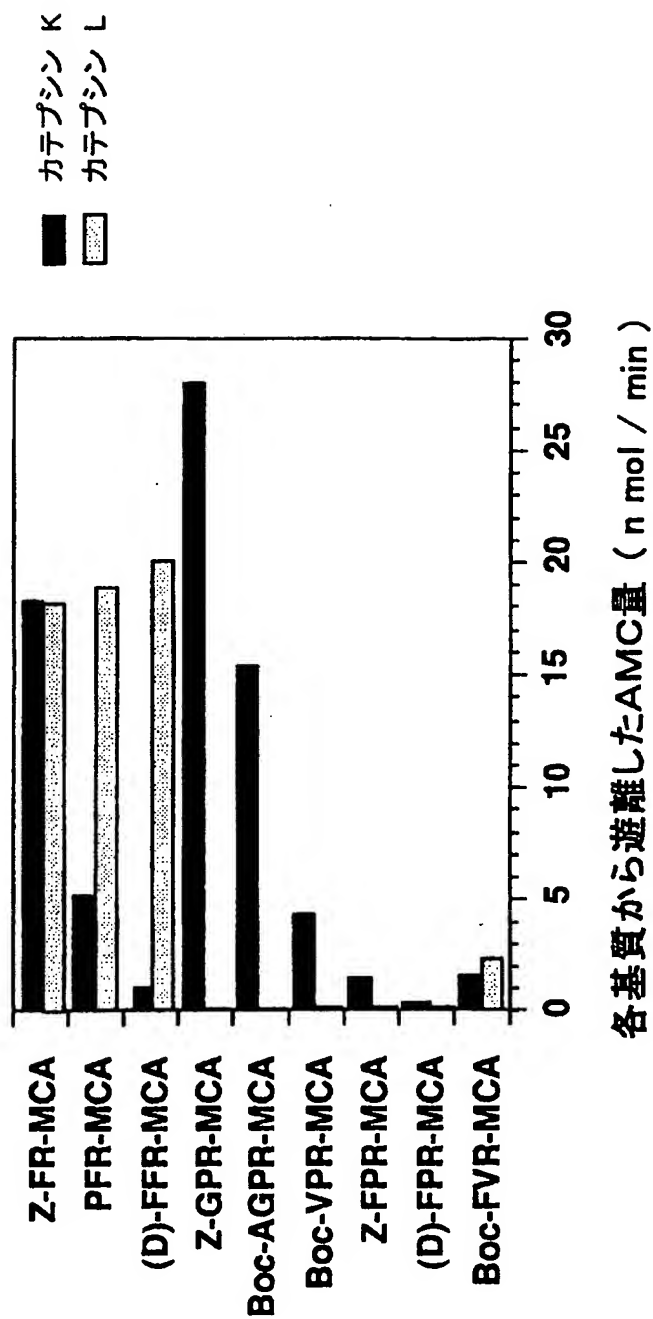
ていてもよい。) 、又は式  (式中、 $R^5$  は水素原子、水酸基又はフェニル基を示す。) で示される基である請求の範囲8記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

10.  $X^a$  が、Arg、Nle、Tyr、Phe、Leu、Pro、Hyp、Gly、Val、Aib、Phg、Nva、Abu、p-Cl-Phe、Ile、Thr、Thi、Trp、Lys、Cha、Glu及びMetからなる群から選択される、側鎖が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸残基のC末端カルボニル基を除く部分である請求の範囲9記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

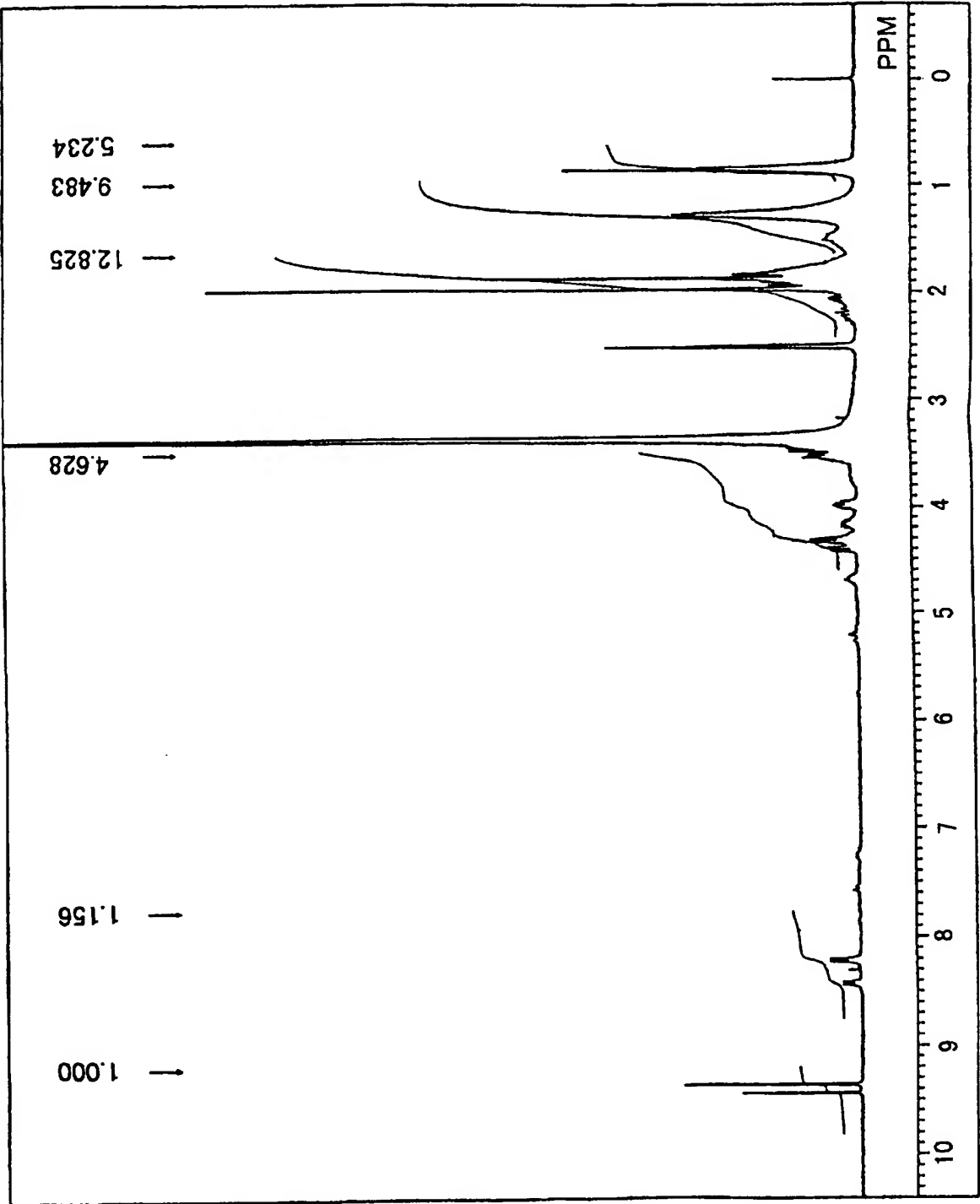
- 1 1.  $R^{1a}$ のアミノ基の保護基が、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブチル基、フェニルカルバモイル基、又はフェニルスルホニル基である請求の範囲 8 記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
- 1 2.  $n = 0$ である請求項 8 記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
- 1 3.  $R^{3a}$ が、(1) アルデヒド基；(2) シアノ基；(4) 低級アルコキシカルボニルエテニル基；(5) フェノキシメチルカルボニルオキシメチルカルボニル基；(6) フェニルチオメチルカルボニル基；(7) 低級アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基を有しているもよいフェノキシカルボニル基；(8) 低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基を有しているもよいアラルキルカルボニルオキシメチルカルボニル基；(9) 低級アルキル基及び水酸基からなる群から選択される置換基を有しているもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基；(10) ベンゼン環と縮合しているもよく、(低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基又は含窒素飽和環基)で置換されているもよいフェニル基、(シクロアルキル基又は低級アルキル基)で置換されているもよい含窒素 5 乃至 6 員ヘテロアリアル基で置換された低級アルキル基、アラルキル基で置換されているもよく架橋しているもよい含窒素飽和ヘテロ環基、及びシクロアルキル基で置換されているもよいアラルキルアミノ基からなる群から選択される置換基を有しているもよい含窒素 5 員ヘテロアリアル基；(11) ベンゼン環と縮合しているもよい含窒素 5 員ヘテロアリアル基で置換されたカルボニル基；(12) 1, 3-ジオキサニル基；又は、(13) ハロゲン原子で置換されているもよい含窒素 6 員ヘテロアリアル基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基である請求の範囲 8 記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

14.  $R^{3a}$ が、(1) アルデヒド基である請求の範囲8記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
15.  $R^{3a}$ が、(9) 置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基で置換されたカルボニル基である請求の範囲8記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
16.  $R^{3a}$ が、(10) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基である請求の範囲8記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
17.  $R^{3a}$ が、(11) ベンゼン環と縮合していてもよく置換基を有していてもよい含窒素5乃至6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニル基である請求の範囲8記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
18.  $R^{3a}$ が、(13) ハロゲン原子で置換されていてもよい含窒素6員ヘテロアリール基で置換されたカルボニルオキシメチルカルボニル基である請求の範囲8記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
19.  $R^{4a}$ が、水素原子である請求の範囲8記載のプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
20. 請求の範囲8に記載されたプロリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
21. 選択的カテプシンK阻害剤である請求の範囲20記載の医薬組成物。

図 1

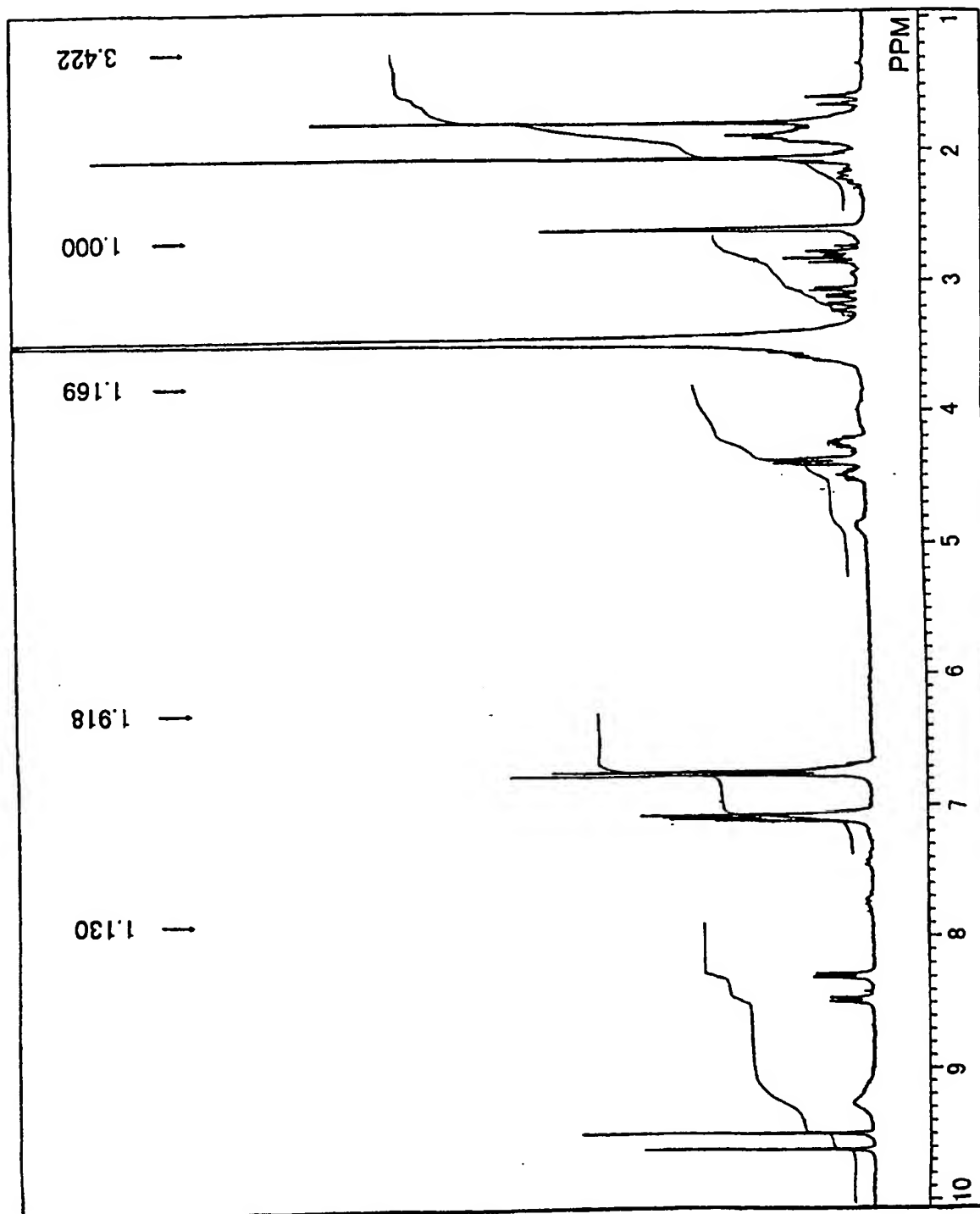


2





3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1<sup>6</sup> A61K31/40, A61K31/415, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/445, A61K31/495, A61K31/535, A61K35/05, A61K35/06, A61K35/55, C07D207/16, C07D405/12, C07D413/12, C07D417/12  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC C07K5/078, C07K5/083

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> A61K31/40, A61K31/415, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/445, A61K31/495, A61K31/535, A61K35/05, A61K35/06, A61K35/55, C07D207/16, C07D405/12, C07D413/12, C07D417/12, C07K5/078, C07K5/083

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 63-253061, A (Syntex Inc.), October 20, 1988 (20. 10. 88) & EP, 272671, A & AU, 8782871, A & DK, 8706743, A & ZA, 8709577, A & US, 5055451, A & US, 5158936, A & DE, 3789371, A & CA, 1329862, A & ES, 2061480, T3 & IE, 62863, B	1-13, 19, 20 14-18, 21
X A	JP, 62-129297, A (Toyo Jozo Co., Ltd.), June 11, 1987 (11. 06. 87) & EP, 212432, A & US, 4743677, A & ES, 2000602, A & DE, 3685167, G	1-10, 12, 13, 19, 20 11, 14-18, 21
X A	JP, 08-104698, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), April 23, 1996 (23. 04. 96) (Family: none)	8-10, 12, 13, 19, 20 1-7, 11, 14-18
X A	JP, 58-140026, A (Toyo Jozo Co., Ltd.), August 19, 1983 (19. 08. 83), & DE, 3207480, A & GB, 2095994, A	8-13, 19, 20 14 - 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
August 22, 1997 (22. 08. 97)

Date of mailing of the international search report  
September 2, 1997 (02. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02357

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& FR, 2509175, A & CA, 1188987, A & US, 4873087 & JP, 57-146721, A	
P,X	WO, 9720856, A1 (Hoechst Marion Roussel, Inc.), June 12, 1997 (12. 06. 97) (Family: none)	8-10, 12, 13, 15, 17, 20
X A	J. Biol. Chem., Vol. 271, No. 21, (1996), MARY, J. Bossard et al., "Proteolytic Activity of Human Osteoclast Cathepsin K", p. 12517-12524	1 2 - 21
A	J. Biol. Chem., Vol. 271, No. 21, (1996), FRED, H. Drake et al., "Cathepsin K, but Not Cathepsin B,L, or S, is Abundantly Expressed in Human Osteoclasts", p. 12511-12516	1 - 21
A	Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 206, No. 1, (1995), TETSUYA, Inaoka et al., "Molecular Cloning of Human cDNA for Cathepsin K: Novel Cysteine Proteinase Predominantly Expressed in Bone", p. 89-96	1 - 21

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K 31/40, A61K 31/415, A61K 31/42, A61K 31/425, A61K 31/445, A61K 31/495, A61K 31/535, A61K 35/05, A61K 35/06, A61K 35/55, C07D 207/16, C07D 405/12, C07D 413/12, C07D 417/12, C07K 5/078, C07K 5/083

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K 31/40, A61K 31/415, A61K 31/42, A61K 31/425, A61K 31/445, A61K 31/495, A61K 31/535, A61K 35/05, A61K 35/06, A61K 35/55, C07D 207/16, C07D 405/12, C07D 413/12, C07D 417/12, C07K 5/078, C07K 5/083

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 63-253061, A (ツツキス・インコン*レテド*) 20. 10月. 1988(20. 10. 88), &EP, 272671, A &AU, 8782871, A &DK, 8706743, A &ZA, 8709577, A &US, 5055451, A &US, 5158936, A &DE, 3789371, A &CA, 1329862, A &ES, 2061480, T3 &IE, 62863, B	1-13, 19, 20 14-18, 21
X A	JP, 62-129297, A (東洋醸造株式会社) 11. 6月. 1987(11. 06. 87), &EP, 212432, A &US, 4743677, A &ES, 2000602, A &DE, 3685167, G	1-10, 12, 13, 19, 20 11, 14-18, 21
X A	JP, 08-104698, A (吉富製薬株式会社) 23. 4月. 1996(23. 04. 96), (ファミリーなし)	8-10, 12, 13, 19, 20 1-7, 11, 14-18
X A	JP, 58-140026, A (東洋醸造株式会社) 19. 8月. 1983(19. 08. 83), &DE, 3207480, A &GB, 2095994, A &FR, 2509175, A &CA, 1188987, A &US, 4873087 &JP, 57-146721, A	8-13, 19, 20 14-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 22. 08. 97

国際調査報告の発送日 02. 09. 97

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
富永 保

印

4 C

9 6 3 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO. 9720856, A1 (HOECHST MARION ROUSSEL, INC.), 12. 6月. 1997(12. 06. 97), (ファミリーなし)	8-10, 12, 13, 15, 17, 20
X A	J. Biol. Chem., Vol. 271, No. 21, (1996), MARY, J. Bossard et al., "Proteolytic Activity of Human Osteoclast Cathepsin K", p. 12517-12524	1 2-21
A	J. Biol. Chem., Vol. 271, No. 21, (1996), FRED, H. Drake et al., "Cathepsin K, but Not Cathepsin B, L, or S, is Abundantly Expressed in Human Osteoclasts", p. 12511- 12516	1-21
A	Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 206, No. 1, (1995), TETSUYA, Inaoka et al., "Molec ular Cloning of Human cDNA for Cathepsin K: Novel Cysteine Proteinase Predom inantly Expressed in Bone", p. 89-96	1-21

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**